NACHWEIS UND TRENNUNG VON IODID UND ORGANISCH GEBUNDENEM IOD IN BIOLOGISCHEN FLÜSSIGKEITEN

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Karl-Wolfgang Pilz-Mittenburg
aus Duisburg
1984

NACHWEIS UND TRENNUNG VON IODID UND ORGANISCH GEBUNDENEM IOD IN BIOLOGISCHEN FLÜSSIGKEITEN

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Karl-Wolfgang Pilz-Mittenburg
aus Duisburg
1984

Tag der mündlichen Prüfung: 24.7.1984

Dekan:	Prof. Dr. J. Strähle
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. E. Kallee
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. H. Hagenmaier

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. E. Kallee und der fachlichen Aufsicht von Herrn Prof. Dr. H. Hagenmaier in der Zeit vom Juli 1980 bis Dezember 1983 in der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen angefertigt.

Herrn Prof. Dr. E. Kallee danke ich für die Stellung des Themas, seine Unterstützung und sein ständiges Interesse an dieser Arbeit.
Herrn Prof. Dr. H. Hagenmaier danke ich für sein Interesse und für seine wertvollen Anregungen und Ratschläge.

Meiner Frau und meinen Eltern

Abstract

PILZ-MITTENBURG, Karl-Wolfgang

NACHWEIS UND TRENNUNG VON IODID UND ORGANISCH GEBUNDENEM IOD IN BIOLOGISCHEN FLÜSSIGKEITEN

Die Bestimmung des Iodids mit der Iodidelektrode direkt in Serum und Urin ist wegen des hohen Chloridgehaltes dieser Flüssigkeiten nicht möglich. Durch Chromatographie mit alkoholischer Perchloratlösung auf Anionenaustauscher konnte das Iodid vom Chlorid und auch von iodierten Röntgenkontrastmitteln (K.M.) abgetrennt und danach mit der Iodidelektrode bestimmt werden.

Die Iodbestimmung in Kantinenessen, Serum und Urin mit der iodkatalysierten Cer-Arsenreaktion mit einem von GLÖBEL modifizierten PBI-AutoAnalyzer^{R} war nicht möglich. Der Einfluß verschiedener Parameter auf Veraschung der Probe und katalytische Reaktion wurde untersucht. Die entsprechend veränderte Apparatur hat eine Nachweisgrenze von 2 nmol·l^{-1} bei einem Probenvolumen von 1,5 ml.

Ein Vorschlag zum Reaktionsmechanismus gibt als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt die Oxidation des Iodid durch Ce(IV). Als schneller Reduktionsschritt für Iod mit As(III) in salzsaurer Lösung wird eine oxidative Addition an $AsCl_3$ vorgeschlagen.

Aus den Meßergebnissen lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

a) Die durchschnittliche Iodzufuhr mit dem Kantinenessen liegt über dem von der WHO empfohlenen Minimum der täglichen Iodaufnahme. Das zugeführte Iod wird nur zu etwa 18 % verwertet und im Urin mit tageszeitlichen Schwankungen wieder ausgeschieden.

b) Bei hohen Gaben von Iodid wurde dieses in der Schilddrüse und in extravaskulären Räumen gespeichert, aus denen das Iodid langsam zurück in die Blutgefäße strömte und entsprechend langsam wieder ausgeschieden wurde. Bis zu 24 h nach Einnahme wurde die Radioiodidausscheidung durch die nachträgliche Gabe von ^{127}Iodid vermehrt.

c) Nach der Gabe von K.M. wurden etwa 3-5 Tage lang täglich 1-20 mg Iodid ausgeschieden. Vermutlich wird das Kontrastmittel teilweise in extravaskulären Räumen gespeichert. Daraus abgespaltenes Iodid wird langsam ausgeschieden.

INHALTSVERZEICHNIS

	Einleitung und Problemstellung	1
A.	Allgemeiner Teil	10
1.	Ionenselektive Elektrode	10
2.	Automatische katalytische Iodbestimmung	20
2.1.	Flußdiagramme der automatischen (continuous flow) Iodanalysatoren (AutoAnalyzer^{R})	21
2.2.	Die Veraschung	26
2.3.	Der analytische Teil	29
2.4.	Reaktionsbedingungen des katalytischen Nachweises von Iodid	31
2.5.	Der Reaktionsmechanismus der iodkatalysierten Cer-Arsenreaktion	34
3.	Trennung von Iodid und organische gebundenem Iod (Röntgenkontrastmittel)	42
3.1.	Abtrennung des Iodids und Messen des Restiods	42
3.2.	Abtrennung des Kontrastmittels und Messen des Iodids	43
3.3.	Chromatographische Methoden	45
	a) Verteilungschromatographie auf lipiphiler stationärer Phase	45
	b) Chromatographie auf Ionenaustauscher	46
B.	Ergebnisse	47
1.	Automatische katalytische Iodbestimmung	47
2.	Iodidbestimmung mit der ionenselektiven Elektrode	57
3.	Trennung von Iodid und organisch gebundenem Iod (iodierte Röntgenkontrastmittel)	57

4.	Iodbestimmungen	59
4.1.	Iodgehalt der Kantinenverpflegung	59
4.2.	Uriniod und Serumiod von Normalpersonen	61
4.3.	Tägliche Iodaufnahme mit der Nahrung und Iodausscheidung im Urin	62
4.4.	Schilddrüsenblockade durch Iodid	69
4.5.	Iodausscheidung nach Gabe von iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln	99
5.	Diskussion	106
C.	Experimenteller Teil	109
1.1.	Aufbau des automatischen Iodanalysators	109
1.2.	Kontrolle der Veraschung	114
1.3.	Statistische Kontrolle	115
2.	Trennung von Iodid und iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln	122
2.1.	Chromatographie auf lipophiler Matrix	122
2.2.	Trennung auf Ionenaustauscher	123
3.	Iod- und Iodidbestimmungen	127
3.1.	Iodidbestimmung im Serum	127
3.2.	Iodbestimmung im Klinikessen	129
D.	Literaturverzeichnis	132
E.	Anhang	142
1.	Programm zur Auswertung der Elektrodenpotentiale	142
2.	Programm zur Kurvenanpassung	149
3.	Reagenzien	154

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

In Deutschland ist der Kropf schon seit altersher weit verbreitet. Damit ist die Bundesrepublik ein sogenanntes endemisches Kropfgebiet.

Der Kropf (Struma) ist eine Erkrankung der Schilddrüse, bei der diese sich vergrößert. Die Schilddrüse (Glandula thyreoidea) eines euthyreoten Menschen wiegt ca. 30 g. Sie liegt unter dem Kehlkopf und hat eine Schmetterlingsform; die beiden taubeneigroßen Lappen liegen auf der Luftröhre wie ein Schild (thyreos) auf. Beim Kropf kann das Gewicht der Drüse in schweren Fällen auf mehrere hundert Gramm zunehmen und sich das Volumen so stark vergrößern, daß die Schilddrüse den ganzen Hals umfaßt und so zu einer mechanischen Einengung der Luftröhre und der Halsadern und damit zu Atemnot, Schluckbeschwerden und Herzschädigungen führt (1).

Die Kropfhäufigkeit nimmt nach einer Untersuchung von HORSTER et al. (2) an gemusterten Wehrpflichtigen in der Bundesrepublik Deutschland von Norden nach Süden zu. In Schleswig-Holstein und Niedersachsen liegt sie bei 4-8 %, in Baden-Württemberg bei 21 % und in Bayern bei 32 %. Im Bundesdurchschnitt beträgt die Kropfhäufigkeit 15 %.

In der Schweiz ist die Kropfhäufigkeit noch höher als in der B R D , dort tragen 37 % der erwachsenen Bevölkerung einen Kropf (3). Weitere endemische Kropfgebiete findet man in Skandinavien (Finnland, Schweden), Frankreich, Österreich, Jugoslawien, Spanien, Italien; in Nordamerika (Kanada), Südamerika (Cordilleren), Asien (Himalaya) und Afrika (Mali, Kongo).

Schon seit altersher war der Meerschwamm als Mittel gegen den Kropf bekannt und 1819/20 gelang es dem Schweizer Arzt J. Straub, Iod als wirksamen Bestandteil dieses Pharmakons nachzuweisen. 1825 wurde von dem französischen

Chemiker Boussingault erstmals auf Grund von Beobachtungen, die er in den Cordilleren gemacht hatte, die Annahme geäußert, daß Iodmangel die Ursache des Kropfes sei. Er hatte in einem endemischen Kropfgebiet eine kropffreie Zone um eine iodhaltige Saline gefunden. Diese Theorie wurde später von Chatin in Frankreich, Kocher und Baumann in Deutschland und v. Fellenberg in der Schweiz unterstützt und bestätigt.

Nach den Empfehlungen des Food and Nutrition Board soll der Mensch täglich 0,05 - 0,1 mg Iod aufnehmen, nach den Empfehlungen der World Health Organisation möglichst mindestens 0.15 mg bis 0.2 mg Iod, um kropffrei zu bleiben. In Japan schwankt die tägliche Iodaufnahme zwischen 0.1 und 20 mg Iod/d, was teilweise auf den Verzehr von iodhaltigem Tang zurückzuführen ist. In den USA liegt die Iodaufnahme bei 0,4 - 1,2 mg/d durch die Verwendung von Iodat als Backhilfe beim Brotbacken. In der Schweiz nimmt der Mensch zwischen 0,05 und 0,09 mg Iod/d zu sich (4). In der BRD soll die tägliche Iodaufnahme nach Berechnungen von HABERMANN et al. (5) etwa 0.03 - 0.07 mg/d betragen.

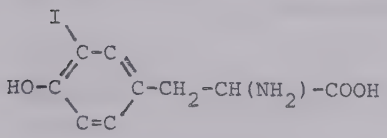
Über den Verdauungstrakt gelangt das Iod aus der Nahrung als Iodid ins Blut. Die Konzentration an Iodid im Serum beträgt 0.1 - 0.5 $\mu g \cdot l^{-1}$ = 13 - 65 $nmol \cdot l^{-1}$ (46), sie ist vom Iodgehalt der Nahrung abhängig. In Japan sind nach dem Verzehr von iodhaltigem Tang Werte von bis zu 260 $nmol \cdot l^{-1}$ gemessen worden (1). Das Iodid wird aus dem Serum in die Schilddrüse konzentriert.

Die Schilddrüse ist von einer Bindegewebshülle umgeben und hat eine schwammige Konsistenz. Sie enthält ca. 100 000 Läppchen, deren jedes aus ca. 30 Follikeln besteht, die mit Schilddrüsenkolloid gefüllt sind, das bis zu 30 % Thyreoglobulin enthält. Im Schilddrüsenkolloid wird das Iodid zunächst gespeichert.

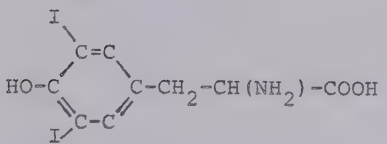
Außer Iodid können auch andere Ionen in der Schilddrüse gespeichert werden. Von den Halogenen sind dies noch Bromid und Astatid, deren Speicherung aber nur von theoretischem Interesse ist. Von großem praktischem Interesse für die Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenkrankheiten ist die Speicherung von Pseudohalogenen wie Pertechnetat-99m und Perchlorat. In der Reihenfolge ihrer Affinität können folgende Ionen gespeichert werden:

TcO_4 ClO_4 ReO_4 BF_4 SeCN SCN I NO_2 NO_3 OCN Br

Das Thyreoglobulin enthält ca. 100 Tyrosinreste/Molekül, die vermutlich an der Grenze zwischen Zelle und Kolloid enzymatisch iodiert werden. Mit Hilfe der Schilddrüsenperoxidase wird über mögliche Iodonium- oder radikalische Zwischenstufen Monoiodtyrosin und Diiodtyrosin gebildet.

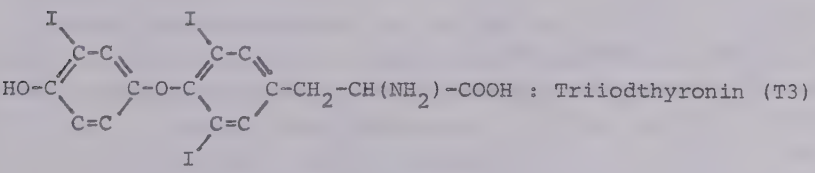


Monoiodtyrosin (MIT)



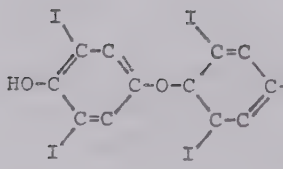
Diiodtyrosin (DIT)

Diese werden dann zu Triiodthyronin (T3) und Tetraiodthyronin (T4) gekoppelt.



: Triiodthyronin (T3)

3,3,5 - triiodthyronin : reverse T3 (r-T3)



: Tetraiodthyronin (T4)

Auch hier ist der Mechanismus - ob radikalisch enzymatisch oder über eine Hydroperoxidstufe - noch nicht geklärt. Die enzymatische Iodierung ist ein Schritt im Iodstoffwechsel des Menschen, der leicht gehemmt werden kann. Als Hemmstoffe der Peroxidasereaktion sind in vitro bekannt ein großer Überschuß von Iodid, weiter Thioharnstoff und andere Thionamide, Resorcin, 3-Amino-1,2,4-triazol, Vinylthiooxazolidon und auch Ascorbinsäure. Das iodierte Thyreoglobulin enthält ca. 0.3 % Iod in Form von MIT, DIT, T3 und T4. Davon sind 20 % T4 und 1-2 % T3. In Kropfgeweben findet man nur ca. 0.05 % Iod und praktisch kein T4 und T3 (1).

Gesteuert durch die Hypophysenhormone TSH (thyroid stimulating hormone, Thyreotrop(h)in und TRF (thyrotrop(h)in releasing factor) werden täglich 80 - 120 µg T4 und 9 µg T3 von der Schilddrüse sezerniert (1). Das T4 dient dabei als Depotform für das biologisch wirksamere T3, das durch Deiodierung in den peripheren Körperzellen zu 25 - 50 µg/d aus dem T4 gebildet wird. Außerdem werden noch ca. 35 µg/d biologisch inaktives r- T3 gebildet. Dabei kann der Körper das Verhältnis r- T3 / L-T3 dem jeweiligen Bedarf anpassen (1).

Auf chronischen Iodmangel reagiert die Schilddrüse mit vermehrtem Wachstum (Hyperplasie), es bildet sich ein "Iodmangelkropf". Obwohl die Iodkonzentration in der hyperplastischen Schilddrüse deutlich herabgesetzt ist, bleibt der Gesamtiodgehalt des vergrößerten Organs nahezu normal (1). So kann ein euthyreoter Zustand der betreffenden Person beibehalten werden. Bei vermehrter Iodzufuhr wird zunächst auch mehr Iod gespeichert und mehr Hormon gebildet

und sezerniert. In manchen Fällen kann es dabei sogar zu einer lebensgefährlichen Vergiftung mit Schilddrüsenhormonen kommen (thyreotoxische Krise). Bei sehr hohen Iodidspiegeln im Serum schließlich kommt es zur Hemmung der Synthese von Iodproteinen (Wolff-Chaikoff-Effekt) (6,7,8).

In Leber und Niere werden die Schilddrüsenhormone zum Teil deiodiert und metabolisiert, zum Teil unverändert ausgeschieden, und aus dem Darm zum Teil wieder resorbiert. Ca. 10 - 15 % werden mit den Fäces (1), der Rest des Iods wird mit dem Urin ausgeschieden. Damit ist im Uriniod eine Meßgröße des Iodstoffwechsels vorhanden. Eine weitere Meßgröße ist die Speicherung von Iodid in der Schilddrüse. Diese ist nach der Gabe von radioaktivem Iodid meßbar. In Tübingen beträgt die Speicherung nach 24h 60 %, in den USA nur 25 % (9). Der Unterschied läßt sich mit der höheren Iodversorgung in den USA erklären, die wesentlich auf die Verwendung von Iodat als Backhilfe (9) und von iodiertem Kochsalz zurückzuführen ist (85).

HABERMANN et al. haben 1975 im gesamten Bundesgebiet Urinstichproben von Kindern untersucht und dabei eine mittlere Iodkonzentration von 25 $\mu g \cdot g^{-1}$ Kreatinin gemessen (5). Weiter haben sie aus der Speicherung von Radioiod in der Schilddrüse (bei Erwachsenen) eine Iodaufnahme mit der Nahrung von 30 - 70 µg Iod/d errechnet. Sie sind daher zu dem Schluß gekommen, die Bundesrepublik Deutschland sei ein alimentäres Iodmangelgebiet und dieser Iodmangel sei die Ursache des endemischen Kropfes. Interessant ist dabei der Vergleich mit der Schweiz. Trotz des nach diesen Berechnungen größeren Iodmangels hatdie BRD mit durchschnittlich 15 % nur etwa die halbe Kropfhäufigkeit (2) wie die Schweiz mit 37 % Kropfhäufigkeit bei einer höheren Iodversorgung mit 0.05 - 0.09 mg Iod/d (3).

Nun muß diese Annahme, daß die BRD ein alimentäres Iodmangelgebiet sei, bei den heutigen Ernährungsgewohnheiten etwas fragwürdig erscheinen. Der Verbraucher bezieht seine Nahrung heute nicht mehr nur aus einem regional begrenzten Gebiet, sondern aus der ganzen Welt. Zudem werden auch in der BRD iodhaltige Desinfizientien in der Milchwirtschaft angewandt. Seefisch ist durch die Tiefkühltechnik immer und überall erhältlich, und so erhebt sich die Frage, ob es heute noch eine regionale Iodmangelversorgung geben kann.

Schon 1928 beschrieben CHENEY et al. eine Vergrößerung der Schilddrüse bei Kaninchen, die sich hauptsächlich von Kohl ernährten (29). Diese Arbeit wurde von HERCUS und PURVES bestätigt. Es wurden Goitrogene (Kropferregende Substanzen) in Kohl, Rosenkohl, Blumenkohl, Rüben, Rapssamen und Senfsaat gefunden. Als gemeinsames Merkmal enthalten diese Pflanzen Stoffe mit S=CN-, C(S)N= oder -C(NR)S- Gruppen, wie z.B. die Thioglucoside (Sinigrin), ferner Nitrile oder Di- und Polysulfide, aus denen im Körper Thiocyanat gebildet werden kann. Ein bekanntes Goitrogen ist Vinylthiooxazolidon, als Thyreostatika benutzt werden Thiouracil und Methimazol. Ebenso sind Sulfaguanidin und manche Sulfonamide Goitrogene. Die Wirkung dieser Verbindungen ist die Hemmung der enzymatischen Iodierung von Tyrosin, der Kopplung von MIT und DIT zu T3 und T4 und der Umwandlung von T4 zu T3 (10).

Daher sehen manche Wissenschaftler in der Iodmangeltheorie nur eine mögliche Erklärung der endemischen Kropfgebiete. Aus dem Auftreten von kropffreien Inseln in endemischen Kropfgebieten z.B. in Aarau (Schweiz) (11) und aus dem Auftreten von endemischen Kröpfen in mit Iod gut versorgten Gegenden z.B. in Piemont und im Oberwallis (12) haben andere Autoren geschlossen, daß nicht der Iodmangel, sondern die fehlende Aufnahme und Verwertung des Iods die Ursache des endemischen Kropfes sei.

Eine erste Aufgabe zu diesen Problemen mußte sein, den tatsächlichen Iodgehalt der Nahrung eines großen Personenkreises sowie das im Urin wieder ausgeschiedene Iod zu messen. Dabei sollte auch festgestellt werden, ob es statthaft ist, nur Urinstichproben zu nehmen und über den Bezug auf das Kreatinin eine Ganztagsiodausscheidung zu berechnen, oder ob jeweils ein Ganztags-Sammelurin zur Iodbestimmung benötigt wird. Nach den bisherigen Ergebnissen sind Stichproben nur bei großen Stichprobenanzahlen zulässig, nicht aber bei Einzelbestimmungen (25).

Welches nun auch die wahren Ursachen der endemischen Kröpfe sind, unbestritten ist, daß durch Erhöhung der Iodzufuhr eine Abhilfe möglich ist. Diese Einsicht führte bis jetzt in vielen Ländern zu der sogenannten "Iodprophylaxe", bei der einem Grundnahrungsmittel Iod zugesetzt wird - vorzugsweise NaI oder KI dem Kochsalz wegen der chemischen Ähnlichkeit -. Die zugesetzte Menge ist dabei so bemessen, daß bei einem durchschnittlichen Kochsalzverbrauch jeder aus der Bevölkerung mit ausreichend, aber nicht zu viel Iod versorgt wird.

In Europa wird außer in Finnland auch in der Schweiz schon lange eine Iodprophylaxe mit iodiertem Kochsalz betrieben. 1922 wurde in der Schweiz Kochsalz mit 5 mg $KI \cdot kg^{-1}$ eingeführt. Wegen des fehlenden Erfolges wurde 1962 der Iodgehalt auf 10 mg $KI \cdot kg^{-1}$ erhöht. Da dies bis 1979 noch immer nicht den gewünschten Erfolg brachte (noch immer 37 % Kropfträger in der Gesamtbevölkerung), wurde die Kochsalziodierung 1979 auf 20 mg $\cdot kg^{-1}$ KI erhöht. Erklärt wurde der Mißerfolg der Iodprophylaxe von den Vertretern der Iodmangeltheorie mit einer Änderung der Eßgewohnheiten, d.h. geringerem Kochsalzverbrauch (13) - dies ist aber wohl erst in den letzten Jahren eine Folge der Verbraucheraufklärung seitens der Ärzte und Krankenkassen -. Von den Gegenern der Iodmangeltheorie wurde der Mißerfolg als Hinweis gesehen, daß Iodmangel nicht die alleinige Ursache des endemisches Kropfes ist.

Bei der erneuten Anhebung des Iodgehaltes des Kochsalzes stellte sich nun die Frage nach Nebenwirkungen (4), weil der Mensch in der Schweiz - wie auch in der BRD - seinen Iodbedarf nicht nur mit dem Kochsalz deckt. Eine wichtige Iodquelle ist seit der Einführung der Zitzendesinfektion mit Iodophoren die Milch, deren Iodgehalt in der Regel mit 0,1 - 0,3 $mg \cdot kg^{-1}$, in Einzelfällen mit bis zu 0,5 mg/kg Milch angereichert wird. Eine weitere Iodzufuhr zur Milch erfolgt durch Verfütterung von iodhaltigem Kraftfutter an die Kühe im Winter (17). In Extremfällen finden sich bis zu 4 $mg \cdot kg^{-1}$ Iod in der Milch. Bei einem geschätzten Verbrauch von 1,2 kg Milch und Milchprodukten pro Person und Tag in der Schweiz können damit Iodaufnahmen von 0.1 bis 1 mg/d erreicht werden (4). Mit einer Iodaufnahme von 1 mg/d aber ist der Bereich jener Ioddosen erreicht, die für praedisponierte Personen mit hohem Risiko verbunden sein können. Hier kann das Iod Hyperthyreosen bis zum thyreotoxischen Koma auslösen (14,15). In Tasmanien wurde ein solcher Anstieg von Thyreotoxikosen nach 1966 beobachtet, nachdem dem Brot Iod zugesetzt wurde in einer Menge, die eine Iodaufnahme von 0.13 mg/d pro Person gewährleisten sollte (16).

Erst im Bereich einer Iodaufnahme von 200 - 300 mg/d wird der erwähnte Wolff-Chaikoff-Effekt wirksam und die Überproduktion von Schilddrüsenhormonen gehemmt. Man kann also mit der Gabe von Iodid in Dosen von 500 mg/d die Hormonausschüttung der Schilddrüse in der thyreotoxischen Krise wirkungsvoll bremsen (14).

Bei mehr als 2-monatiger Einnahme von 500 - 1000 mg KI/d können sogar sogenannte "Iodkröpfe" entstehen, die aber nach Absetzen der Iodzufuhr wieder verschwinden.

Wegen der erwähnten vermuteten Iodmangelversorgung besteht auch in der Bundesrepublik seitens der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie schon lange der Ruf nach einer zwangsweisen Iodprophylaxe durch Zusatz von 10 $mg \cdot kg^{-1}$ Iod

zum Kochsalz (18). Wegen gemessener Schwankungen im Iodgehalt verschiedener Packungen iodierten Kochsalzes wurde die Zugabe als KIO_3 empfohlen. Seit Juli 1981 gibt es ein solches Kochsalz mit Zusatz von 20 $mg \cdot kg^{-1}$ KIO_3 im normalen Lebensmittelhandel (19) (Düra Vollsalz, Bayerisches Vollsalz, Bad Reichenhaller Jodsalz). Bei einem Verbrauch von 6 g Kochsalz/d soll damit das errechnete Ioddefizit von 90 - 100 µg/d ausgeglichen werden. Verknüpft damit ist die Hoffnung, die Kropfhäufigkeit in der BRD auf 3 % zu reduzieren (20).

Hyperthyreosen und Thyreotoxikosen sind aber nicht nur nach dem plötzlichen Ansteigen der alimentären Iodzufuhr aufgetreten, sondern besonders auch nach Untersuchungen mit iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln oder nach Verabreichung iodhaltiger Desinfizientien (21-24). Ein weiteres Untersuchungsziel war deshalb, festzustellen, wieviel Iodid im Körper aus iodierten Röntgenkontrastmitteln oder Desinfizientien abgespalten wird. Dazu sollte eine Methode gefunden werden, in Serum und Urin Iodid neben iodiertem Kontrastmittel nachzuweisen.

Der Wolff-Chaikoff-Effekt findet eine weitere Anwendung zur Blockade der Schilddrüse beim Umgang mit radioaktivem Iod (28). Eine weitere Frage war deshalb, welche Dosis bei der hiesigen Bevölkerung ausreicht, um die Iodaufnahme zu blockieren, ohne eine Gefahr einer Thyreotoxikose auszulösen, und inwieweit durch nachträgliche Gabe von ^{127}I aufgenommenes Radioiod wieder ausgetauscht werden kann.

Zur Bewältigung dieser Vorhaben sollten folgende Meßgrößen bestimmt werden:

a) Konzentration von Gesamtiod, Kontrastmitteliod und Iodid im Serum
b) die selben Parameter im Urin
c) Gesamtiodgehalt gekochter Mahlzeiten (Kantinenverpflegung)

Dazu sollten geeignete Trenn- und Nachweisverfahren entwickelt werden.

A. ALLGEMEINER TEIL

1. Ionenselektive Elektrode

Iodid-Elektrode

Die ionenselektive Elektrode ist eine elektrochemische Halbzelle, an deren Grenzfläche zur Meßlösung ein Potential entsteht, das nur von der Aktivität des zu messenden Ions abhängt. Dieses Potential ist für sich nicht meßbar. Erst mit Hilfe einer zweiten Halbzelle, der Referenzelektrode, ist die Potentialdifferenz zwischen beiden Elektroden meßbar. Für den Fall einer gleichbleibenden Referenzelektrode mit - durch einen Stromschlüssel abgetrennter - konstanter Aktivität ihres potentialbestimmenden Ions besteht folgende Beziehung zwischen Aktivität und Potentialdifferenz:

$$E = E_o \pm (RT/zF) \cdot \ln a$$

wobei E = gemessene Potentialdifferenz oder EMK zwischen beiden Elektroden bei der Aktivität a

E_o = gemessene EMK zwischen den Elektroden bei der Aktivität a = 0

R = Gaskonstante 8,31 Ws/K·Mol

z = Wertigkeit

T = Temperatur in Kelvin

F = Faraday-Konstante 96500 As/val

Der Faktor RT/zF vor dem logarithmus naturalis wird als Steilheit der Elektrode bezeichnet. Er ist die Steigung der Geraden E = f(a), die beim Auftragen der Meßwerte auf halblogarithmischem Papier entsteht, und damit ein Maßstab für die erreichbare Güte der Messung. Bei einwertigen Ionen und 25° C ergibt sich ein theoretischer Wert von 59,16 mV/ Aktivitätsdekade; bei dreiwertigen Ionen entsprechend nur

16,2 mV/Aktivitätsdekade. Daher ist bei direktpotentiometrischen Messungen eine Beschränkung auf ein- und zweiwertige Ionen üblich (42).

Die theoretische Steilheit von 59 mV/Aktivitätsdekade wird von realen ionenselektiven Elektroden nur näherungsweise erreicht. Abweichungen sind nach oben (Super-Nernst-Verhalten) und nach unten (sub-Nernst-Verhalten) möglich. Sie sind durch das Auftreten von Mischpotentialen und Diffusionspotentialen in Bezugs- und Meß-Elektrode erklärbar.

Solange diese Potentiale gleichbleiben, schränken sie die Verwendbarkeit der Meßanordnung für analytische Zwecke nicht ein. Die stabilsten Diffusionspotentiale entstehen bei Verwendung von Schliffdiaphragmen. Auch die verwendete Bezugselektrode enthält ein solches Schliffdiaphragma.

Die Nachweisgrenze der ionenselektiven Elektrode ergibt sich aus dem Löslichkeitsprodukt des verwendeten Elektrodenmaterials und beträgt bei der Iodidelektrode mit einem Ag_2S/AgI-Preßling als Elektrodenmembran nach den Herstellerangaben $5 \cdot 10^{-8}$ mol·l^{-1}. Bei der Anwesenheit von Störionen und Elektrodengiften wird die Nachweisgrenze erhöht. Eine Störung durch Fremdionen läßt sich mit einer erweiterten Nernst-Gleichung abschätzen:

$$E = E_o / S \cdot \ln (a_m + \sum_i K_{m-i} a_i^{(z_m/z_i)})$$

mit K_{m-i}: Selektivitätskoeffizient des Meßions m gegenüber dem Störion i

Bei bekanntem Störion läßt sich der Selektivitätskoeffizient durch eine Eichkurve des Meßions bei bekannter Störionenkonzentration bestimmen. Als Störionen treten alle Ionen auf, die das Gleichgewicht freies Meßion - membranassoziiertes Meßion beeinflussen. Bei der Iodidelektrode sind dies Ionen, die das Gleichgewicht

$$AgI \rightleftharpoons Ag^+ + I^-$$

beeinflussen. Neben Cl^-, Br^-, S^{--} (38) und CN^- sind dies auch starke Reduktonsmittel, die auf der Elektrodenoberfläche eine Schicht metallischen Silbers abscheiden.

Das Potential der Elektroden ist abhängig von der Aktivität des Meßions in der Grenzschicht Membran - Meßlösung. Bei niedrigen Konzentrationen verarmt diese Grenzschicht an Meßionen durch Meßioneneintritt in die Membran, und neue Ionen müssen in die Grenzschicht eindiffundieren. Die Wanderungsgeschwindigkeit der Meßionen in diese Grenzschicht wird dann zum geschwindigkeitsbestimmenden Faktor bei der Gleichgewichtspotentialeinstellung. Kurze Ansprechzeiten werden in strömenden oder gerührten Lösungen gemessen. Um dabei keine Meßfehler durch unterschiedliche Strömungspotentiale zu erhalten, ist es notwendig, während der gesamten Meßzeit (Standardmeßreihe und Probenmessung) die Hydrodynamik der Meßzelle, also Rührgeschwindigkeit, Probengefäß und Elektrodeneintauchtiefe, gleich zu halten.

Eine Konditionierung der Membran ist bei Festkörperelektroden nicht erforderlich. Trotzdem kann eine Aufbewahrung der Iodidelektrode in 0,1 mM KI-Lösung sinnvoll sein, um über eine langsame Austauschreaktion eindiffundierte Elektrodengifte oder Niederschläge auf der Membran abzulösen. Niederschläge auf der Membran lassen sich auch durch Polieren beseitigen. Allerdings besteht dabei die Gefahr, daß die Membranoberfläche angerauht wird und dadurch sehr lange Ansprechzeiten entstehen.

Da das Potential zwischen den Elektroden von der Meßionenaktivität und nicht von der Konzentration direkt abhängig ist, ist es zu Konzentrationsmessungen notwendig, eine feste Beziehung zwischen Aktivität und Konzentration herzustellen, also den Aktivitätskoeffizienten konstant zu halten. Dies wird durch Messung bei gleichbleibender Ionen-

stärke erreicht. Man fügt zur Meßlösung einen Ionenstärke-Einsteller (Ion Strength Adjustor, I S A) zu, eine konzentrierte Salzlösung, die die Ionenstärke der Meßlösung so erhöht, daß Änderungen durch unterschiedliches Probenmaterial vernachlässigt werden können.

Unter der Annahme, daß im menschlichen Harn die Ionenstärke im wesentlichen durch den Kochsalzgehalt bestimmt wird, ergibt sich bei einer Salzkonzentration zwischen 0,1 und 0,2 $mol \cdot l^{-1}$ mit

$$I = 1/2 \left(\sum_i c_i z_i^2 \right)$$

$$I_{0,1} = 1/2 \, (0,1 \cdot 1^2 + 0,1 \cdot 1^2) = 0,1$$

$$I_{0,2} = 1/2 \, (0,2 \cdot 1^2 + 0,2 \cdot 1^2) = 0,2$$

ein Unterschied in der Ionenstärke von 100 %, der in diesem Konzentrationsbereich zu Fehlern weit über 2 % führt (43). Bei Zusatz von 1 ml 10 M $NaNO_3$ auf 4 ml Probe verringert sich der Unterschied nach

$$I_{0,1} = 1/2 \, (0,08 \, 1^2 + 0,08 \cdot 1^2 + 2 \cdot 1^2 + 2 \cdot 1^2) = 2,1$$

$$I_{0,2} = 1/2 \, (0,16 \cdot 1^2 + 0,16 \cdot 1^2 + 2 \cdot 1^2 + 2 \cdot 1^2) = 2,2$$

auf 4 %.

Die einfachste Analysenmethode bei Verwendung von ionenselektiven Elektroden ist das Ablesen der Konzentration bei einem gemessenen Potential von einer Konzentrations-Eichkurve. Der größte Fehler entsteht dabei bei der Messung des Potentials und beträgt in der Regel 2 % (43). Bei meinen Messungen am unteren Ende der Eichkurve wurde das abgelesene Potential abhängig von der Meßzeit. Es ergaben sich bei direkter Messung Fehler von bis zu 10 %. Bessere Meßwerte ergaben sich bei der Methode der Standardaddition. Bei einer Probe

unbekannter Konzentration ergeben sich nach Zufügen eines bekannten Standards folgende Potentiale:

Probe : $E_p = E_o \pm S \cdot \log c_p$

Probe + Standard : $E_{p+s} = E_o \pm S \cdot \log c_{p+s}$

und damit

$$E_{p+s} - E_p = \Delta E = S \cdot \log (c_{p+s}/c_p)$$

mit $$c_{p+s} = (c_p V_p + c_s V_s)/(V_p+V_s)$$

wird

$$(\Delta E)/S = \log ((c_p V_p + c_s V_s)/(V_p+V_s)c_p)$$

$$= \log ((V_p/(V_p+V_s)) + (c_s V_s/(V_p+V_s)c_p))$$

entlogarithmiert:

$$10^{\Delta E/S} = V_p/(V_p + V_s) + c_s V_s/(V_p+V_s) \cdot 1/c_p$$

oder

$$10^{\Delta E/S} = V_p/(V_p+V_s) = 1/c_p \cdot c_s V_s/(V_p+V_s)$$

Es ergibt sich

$$c_p = c_s V_s/(V_p+V_s) \; 1/(10^{\Delta E/S} - V_p/(V_p+V_s))$$

Mit dieser Methode ließ sich der Meßfehler etwas verringern, da das Potential bei höherer Konzentration etwas genauer bestimmbar ist als bei niedriger Konzentration. Hauptursache der Ungenauigkeit bei niedrigen Konzentrationen ist die schleppende Potentialeinstellung. Von DENCKS u. NEEB (40,41) werden für eine Iodidelektrode in Durchflußzellen Ansprechzeiten von maximal zwei Sekunden angegeben bei Konzentrationen zwischen 0,1 und 100 $mmol \cdot l^{-1}$. Bei unseren Elektroden lagen die Ansprechzeiten bei ca. 30 sec bei 0,1 $mmol \cdot l^{-1}$ und 5-10 min bei 0,1 $\mu mol \cdot l^{-1}$.

Auch die von DENCKS u. NEEB vorgeschlagene Konditionierung in 0,01 N NaI-Lösung brachte keine kürzeren Ansprechzeiten. Dazu kommt, daß bei ungenügender Pufferung auftretende pH-Änderungen Potentialverschiebungen um $\pm$ 10 mV bewirken, ohne die Steigung der Kurve wesentlich zu ändern. Dieser Fehler fällt bei der Methode der Standardaddition weg.

Eine weitere Analysenmethode, die ohne die direkte Potentiometrie der Iodidionen auskommt, ist die Titration mit $AgNO_3$. Zur Verfolgung des Verlaufs der Titration an der Ag^+-Konzentration kann man ebenfalls die Ag_2S/AgI Elektrode verwenden. Die Schwierigkeit dieses Verfahrens liegt im Erkennen des Endpunktes der Titration. Dazu hat GRAN (44) ein Verfahren gezeigt, wie man die herkömmliche Titrationskurve linearisieren kann. Durch Entlogarithmieren der Nernst-Gleichung

$$E = E_o + S \cdot \log a$$

bzw. $$E/S = E_o/S + \log a$$

wird

$$10^{E/S} = 10^{E_o/S} + a,$$

dies ist die Gleichung einer Geraden.

Zur Korrektur der Verdünnung durch das Titrationsmittel wird die Gleichung bei Verdünnungen, die über 1 % hinausgehen, noch erweitert:

$$(V_o+V) \cdot 10^{E/S} = \text{const} + a$$

Für S = 58 mV und eine Volumenänderung von 10 % ist ein kalibriertes Diagrammpapier erhältlich (45) (Ordinate $(V_o + 10\ \%)^{E/58}$, Abszisse 0-10 ml). Damit kann direkt gemessenes Potential gegen verbrauchte Standardlösung aufgetragen werden; das Umrechnen entfällt. Dadurch wird die Auswertung dieser Methode sehr erleichtert.

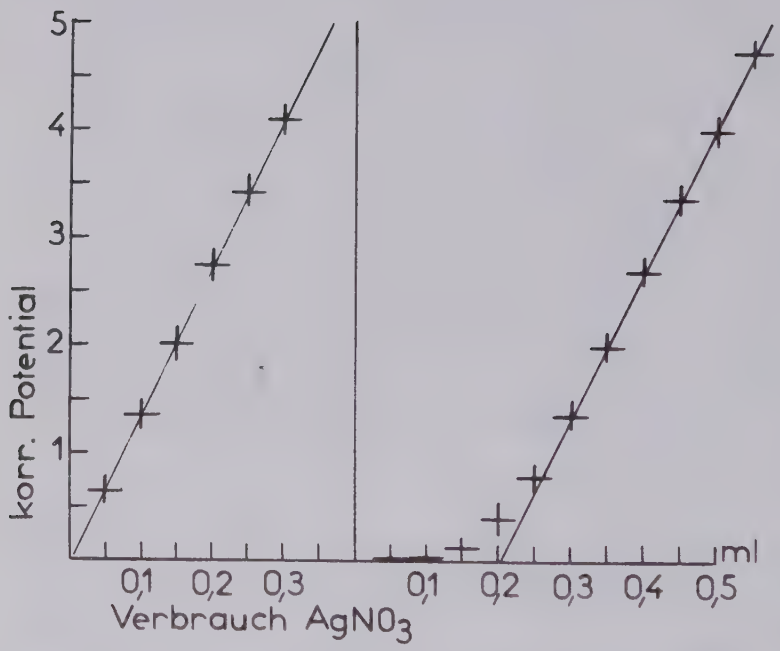


Abbildung 1: Auswertung nach Gran (44) einer Titration von Iodid mit 10 µM Silbernitrat-Lösung

Auf der Ordinate ist als korrigiertes Potential der Ausdruck $(V + V_o) \cdot 10^{E/S}$ aufgetragen, auf der Abszisse das verbrauchte Volumen V der 10 µM Silbernitratlösung. Das Probenvolumen V_o betrug 5 ml (siehe C.3). Die graphische Auswertung von E = f(c) ergab die Steigung S = 61 mV/Dekade. Damit wurde das korrigierte Potential errechnet. Auf der linken Hälfte ist der Blindwert ohne Anwesenheit von Iodid (die Eichkurve) aufgetragen, auf der rechten Hälfte die Titration einer Iodidlösung aus 2 ml 1 µM Standard und 3 ml ISA. Der extrapolierte Verbrauch von 2 ml 10 µM Silbernitratlösung ergibt eine titrierte Menge von $2 \cdot 10^{-9}$ mol Iodid, in 2 ml ist dies eine Konzentration von 1 $\mu mol \cdot l^{-1}$.

Der Vorteil dieser Methode liegt in der genauen Erkennung des Endpunktes der Titration. Durch die Punkte wird nach vollendeter Fällung eine Gerade gelegt, die auf die Abszisse extrapoliert wird. Am Schnittpunkt wird der genaue Verbrauch an Titrationsmittel abgelesen. Bei diesem Vorgehen ist der Fehler abhängig von der Genauigkeit der Geraden. Er wird bei genügender Anzahl von Punkten auf der Geraden verschwindend gering (Abbildung 1). Es lassen sich so mit vielleicht fünffachem Zeitaufwand (ca. 10 Meßpunkte gegenüber zweien bei einfacher Standardaddition) sehr genaue Analysenergebnisse erhalten.

Die Iodidelektrode ist bisher erfolgreich zur Bestimmung von ^{131}I und ^{129}I in wässrigen Lösungen (32,34,36) sowie zur Bestimmung von Iodid in entrahmter Milch (35,33) und in Aufschlämmungen von getrockneten Gräsern und Pflanzen (Futtermittel) (31) verwendet worden. Dabei liegt die untere Meßgrenze bei 8 $\mu mol \cdot l^{-1}$ in Milch und bei 800 $\mu mol \cdot l^{-1}$ in den Pflanzenaufschlämmungen. Von PALETTA (37) wird eine Methode angegeben, aus Kontrastmitteln durch Reduktion mit Al-Folienstreifen in alkalischem Milieu Iodid freizusetzen und anschließend mit der Iodid-Elektrode zu bestimmen. Bei eigenen Versuchen wurden jeweils nur 50-80 % des Kontrastmitteliods gemessen. GILAK (39) gibt eine Methode an, nach Enteiweißung durch Ultrafiltration im Serum das Iodid mit der Iodid-Elektrode zu bestimmen. Diese Methode konnte ebenfalls nicht nachvollzogen werden. Die Ursachen sind vermutlich die selben wie bei der Iodidbestimmung in Urinen.

Mißt man mit der Iodidelektrode in Urin mit direkter Potentiometrie oder mit Standardaddition, so werden Meßwerte erhalten, die Konzentrationen zwischen 600 und 1500 $nmol \cdot l^{-1}$ entsprechen. Dies ist fälschlicherweise das 2- bis 10fache der Iodidkonzentration, die mit Hilfe der katalytischen Iodidbestimmung erhalten werden. Die Ursache liegt in der Zusammensetzung des menschlichen Harns.

In ihm sind im Mittel 0,2 mol·l^{-1} Chlorid und 0,1 mmol·l^{-1} Bromid enthalten, daneben Spuren von Quecksilber und evtl. Sulfid (46). Für die Iodid-Elektrode gibt der Hersteller folgende maximal zulässigen Verhältnisse von Störion zu Iodid an (49):

$$\text{für } Cl^- : 10^6$$

$$Br^- : 5 \cdot 10^3$$

Bei Anwesenheit von $2 \cdot 10^{-1}$ mol·l^{-1} Chlorid ergibt sich eine Konzentration von $2 \cdot 10^{-7}$ mol·l^{-1} Iodid, oberhalb der erst Iodid von der Elektrode gemessen wird. Soll der Fehler 10 % sein, muß etwa 1 µmol·l^{-1} Iodid in der Lösung vorliegen. Bei der Titration mit $AgNO_3$ gelten ähnliche Verhältnisse: Hier stellen sich bei Anwesenheit von Br^- und Cl^- neben I^- folgende Gleichgewichte ein (48):

$$Ag^+ + I^- \rightleftarrows AgI \qquad K_L = 9,6 \cdot 10^{-17}$$

$$Ag^+ + Br^- \rightleftarrows AgBr \qquad K_L = 4,8 \cdot 10^{-13}$$

$$Ag^+ + Cl^- \rightleftarrows AgCl \qquad K_L = 1,1 \cdot 10^{-10}$$

Bei einer Konzentration von 0,2 mol Cl^-/l wird:

$$a_{Ag^+} = K_{AgCl}/a_{Cl^-} = 5,5 \cdot 10^{-10}$$

Bei dieser Silberionenkonzentration fällt erst bei einer Iodidkonzentration, die über $1,7 \cdot 10^{-6}$ mol·l^{-1} liegt, festes Silberiodid aus. Liegt die Iodidkonzentration unter diesem Wert, so fällt solange Silberchlorid aus, bis die Silberionenkonzentration so hoch ist, daß das Löslichkeitsprodukt des Silberiodids überschritten wird.
Für Blutserum mit einem Chloridgehalt von ca. 0,1 mol·l^{-1} gelten die entsprechenden Überlegungen.

Eine Messung von Iodid in Serum oder im Harn mit einer Iodid-Elektrode ist also erst nach Abtrennung von Iodid möglich. Damit ist aber dann der Zeitaufwand höher als bei der

Messung mit dem katalytischen Nachweis in einem automatischen Iodanalysator.

Obwohl nach einer Trennung über Ionenaustauschersäulen keine Fällungsreaktion mit Silbernitrat in der Fraktion, die das Iodid enthält, mit sichtbarem Niederschlag möglich ist, gibt eine Messungmit der Iodidelektrode bei Iodidkonzentrationen unter 800-1000 $nmol \cdot l^{-1}$ noch immer 1,5 bis 2,5-fache Werte für Iodid, wie sie mit der katalytischen Meßmethode erhalten werden. Das gleiche gilt für die Fällung mit Silbernitrat. Erst nach Wiederholung der Trennung läßt sich das Íodid mit der Elektrode messen und titrieren. Da durch die wiederholte Trennung eine Verdünnung auf 17 % auftritt, ist für die Messung von Iodidkonzentrationen unter 800 -1000 $nmol \cdot l^{-1}$ nur die katalytische Bestimmung mit dem automatischen Iodanalysator möglich.

2. Automatische katalytische Iodbestimmung

Es sind bisher verschiedene Methoden und Automaten zur katalytischen Iodbestimmung beschrieben worden (51-64). Obwohl das Meßprinzip, die 1934 von SANDELL u. KOLTHOFF (51) beschriebene iodkatalysierte Cer-Arsenreaktion sowie eine vorhergehende Veraschung der Proben allen gemeinsam ist, unterscheiden sie sich in der Durchführung der Messung und in den Reaktionsbedingungen für die Cer-Arsenreaktion. In dieser Reaktion wird eine gelbe Ce(IV)-Lösung in Gegenwart von Iodid durch arsenige Säure nach der Summenformel

$$2\ Ce(IV) + As(III) \xrightarrow{(I^-)} 2\ Ce(III) + As(V)$$

entfärbt.

Nach den ältesten Methoden werden die Proben in Reagenzröhrchen alkalisch verascht, mit Säure aufgenommen und anschließend mit den Reagenzien versetzt. Nach einer bestimmten Zeit wird die Ce(IV)-Transmission gemessen (52-55).

Von KNAPP (58) und anderen Autoren wird eine automatisierte "batch-weise" Methode beschrieben, bei der nicht die Transmission des Ce(IV) zu einem bestimmten Zeitpunkt, sondern die Steigung der Geraden dCe(IV)/dt (Ce(IV)Transmission/Zeiteinheit) als Abhängige der Iodidkonzentration gemessen wird (56-59).

Der PBI-AutoAnalyzer^R (Technicon^R Instruments Corp., Tarrytown/New York) ist ein "continuous-flow-system", in dem die Reagenzien mit Schlauchpumpen durch Röhren befördert und gemischt werden. Die Veraschung wird naß in einer rotierenden Quarzwendel durchgeführt. Nach der katalytischen Reaktion wird die Ce(IV)-Transmission in einem Durchflußphotometer gemessen (60-63). Dieser PBI-AutoAnalyzer^R hat einen Meßbereich von 150 - 1200 $nmol \cdot l^{-1}$ (20-150 $\mu g \cdot l^{-1}$) I^- und ist daher nur zur Gesamtiodbestimmung im Serum oder im Urin geeignet.

Ein modifizierter PBI-AutoAnalyzer^{R} mit einem Meßbereich von 5 - 100 nmol·l^{-1} wird von GLÖBEL (64) beschrieben. Diese Apparatur genügte aber zunächst für unsere Meßvorhaben nicht. Daher wurd eine weitere Modifikation des PBI-AutoAnalyzers^{R} entwickelt. Die Ziele dabei waren, das Probenvolumen von 5 - 10 ml der GLÖBELschen Modifikation auf 1 - 2 ml herabzusetzen, die reaktionbedingte Fehlmessung bei Vorhandensein von Chlorid im Probenmaterial zu verhindern und die Meßgeschwindigkeit von 2 - 3 Proben/h auf möglichst 10 Proben/h heraufzusetzen.

Diese drei AutoAnalyzer^{R} (PBI-Technicon^{R}, Mod. GLÖBEL, Mod. Tübingen) sollen im folgenden vorgestellt werden.

Alle drei AutoAnalyzer^{R} bestehen aus zwei Teilen; im ersten Teil werden die Proben naß verascht und im zweiten erfolgt die eigentliche Iodbestimmung mit der Cer-Arsenreaktion.

2.1. Flußdiagramme der automatischen (continuous flow) Iodanalysatoren (AutoAnalyzer^{R}) (Abb. 2-4)

Eine Schlauchpumpe saugt in festem Rhytmus (PBI : 2/4 min, Mod. GLÖBEL : 10/20 min, Mod. Tüb. : 4/8 min) aus einem Probenwechsler abwechselnd Probe und aqua dest. und teilt mit Luftblasen den Flüssigkeitsstrang in kleine Segmente. In einem wassergekühlten T-Rohr erfolgt Mischung mit konz. Schwefelsäure. Nach Verweilzeit und Mischen in einer Rohrspule kommt noch ein Perchlorsäure-Salpetersäure-Gemisch dazu. Das Ganze wird in den Verascher gepumpt. (PBI; Mod. Tüb.), (Abb. 2,4).
Bei der GLÖBELschen Modifikation befördert die Schlauchpumpe die Flüssigkeiten einzeln in Teflonschläuchen in den Verascher. Sie vermischen sich erst dort in der Wendel (Abb. 3).

Nach der Veraschung fördert die Schlauchpumpe die verdünnte Schwefelsäure zu einem T-Rohrstück. Mit Luftblasen und

As(III)-Lösung vermischt erfolgt in einer Rohrspule die Reduktion des Iodat zum Iodid. Anschließend erfolgt in einem weiteren T-Rohr mit folgender Mischspule die Durchmischung mit der Ce(IV)-Lösung. Diese Reaktionslösung fließt nun in den Thermostaten. (PBI; Mod. Tüb.), (Abb. 2,4).

Nach der Modifikation von GLÖBEL fließen alle drei Lösungen (verd. Schwefelsäure mit veraschter Probe, As(III)- und Ce(IV)-Lösung) in ein kleines Gefäß (etwa 1,5 ml Volumen). Hier erfolgt die Durchmischung mit einem Magnetrührer. Danach kann über ein T-Rohr Luft zuströmen (entsprechend dem Druckunterschied, der durch die unterschiedlichen Fördervolumina der Summe der einzelnen Lösungen und des Gesamtvolumens nach dem Thermostaten hervorgerufen wird) (Abb. 3).

Nach dem Thermostaten trennt die Schlauchpumpe in einem großvolumigen T-Rohr (Blasenabscheider) ein Teilvolumen des Flüssigkeitsstrangs von den Luftblasen ab und saugt es durch das Photometer. Hier wird die Transmission des gelben Ce(IV) in einer Durchflußküvette mit 10 mm Schichtdicke bei 420 nm gemessen (PBI-Verfahren) oder in einer Durchflußküvette mit 50 mm optischer Weglänge bei 360 nm (Mod. GLÖBEL; Mod. Tüb.) gemessen und mit einem x-y-Schreiber aufgezeichnet. Von einer Grundlinie, die dem Leerwert (aqua dest.) entspricht, erheben sich "peaks" unterschiedlicher Höhe, die dem Iod-Gehalt der Proben entsprechen.

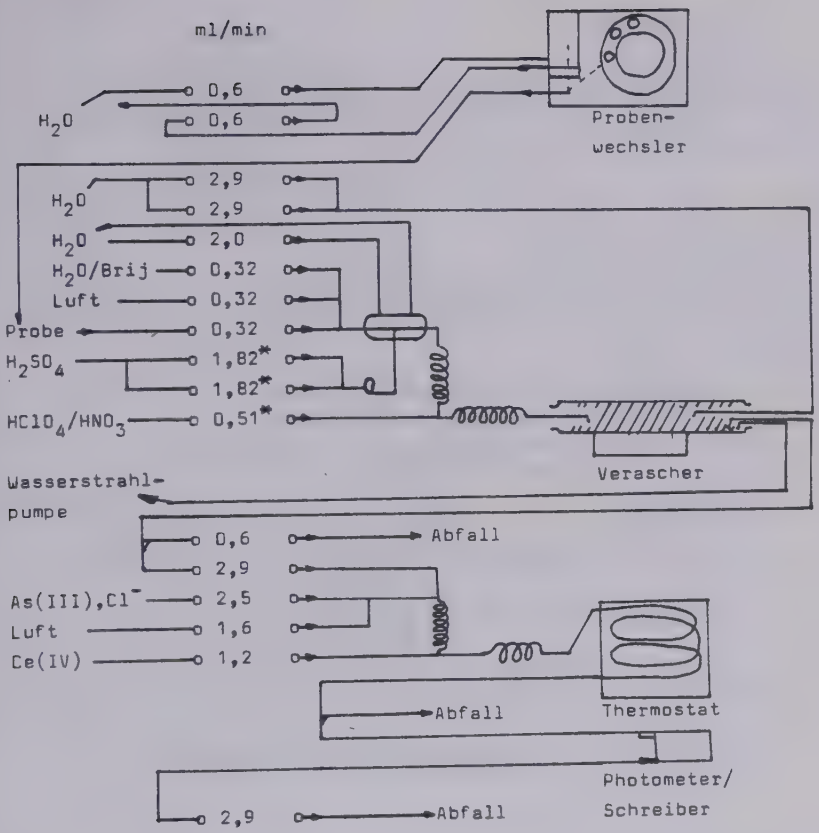


Abbildung 2: PBI-AutoAnalyzer^R (60)

Die Förderrichtung der Schlauchpumpe in diesem Flußdiagramm ist von links nach rechts. Die angegebenen Förderleistungen ($ml.min^{-1}$) sind den Packungsangaben der Fa. Technicon^R entnommen. Die mit (*) gekennzeichneten Schläuche sind Acidflex^R-Schläuche, alle anderen sind Tygon^R-Schläuche. Die Schlauchgrößen weichen von den in (60) und (62,63) angegebenen ab, weil die von Technicon^R vertriebenen Pumpenschläuche seit 1980 aus anderer Produktion stammen.

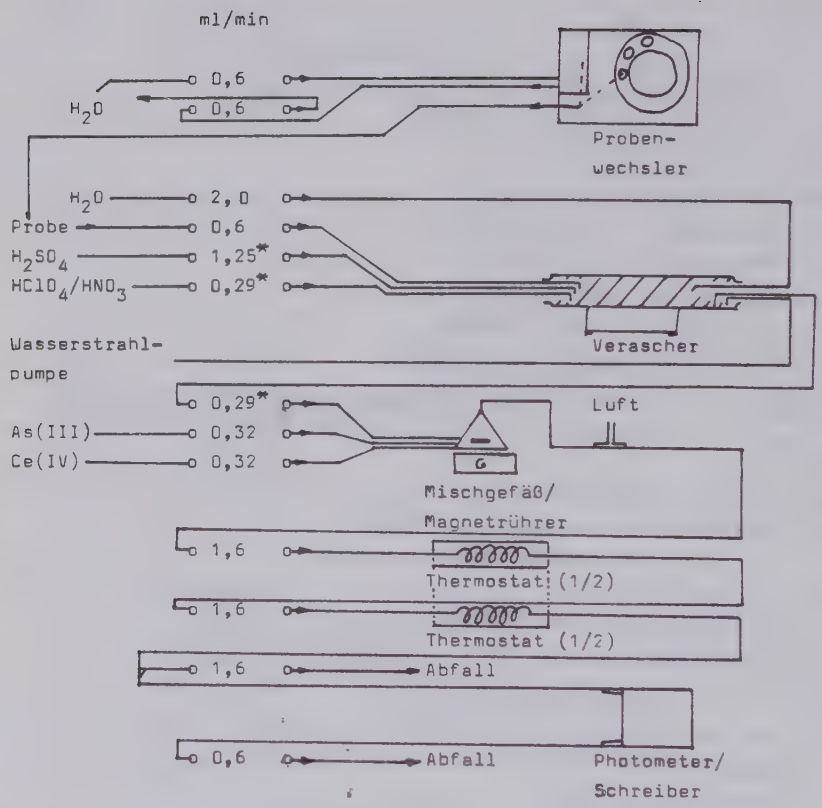


Abbildung 3: Automatischer Iodanalysator nach GLÖBEL (64)

In dem Flußdiagramm ist die Förderrichtung der Schlauchpumpe von links nach rechts. Die in ml.min^{-1} angegebene Förderleistung der Pumpenschläuche ist die nominelle Angabe auf den Schlauchpackungen der Fa. Technicon^R. Die tatsächliche Förderleistung kann bis zu 15 % weniger betragen. Die mit (*) bezeichneten Schläuche sind Acidflex^R-Schläuche, die übrigen bestehen aus Tygon^R.

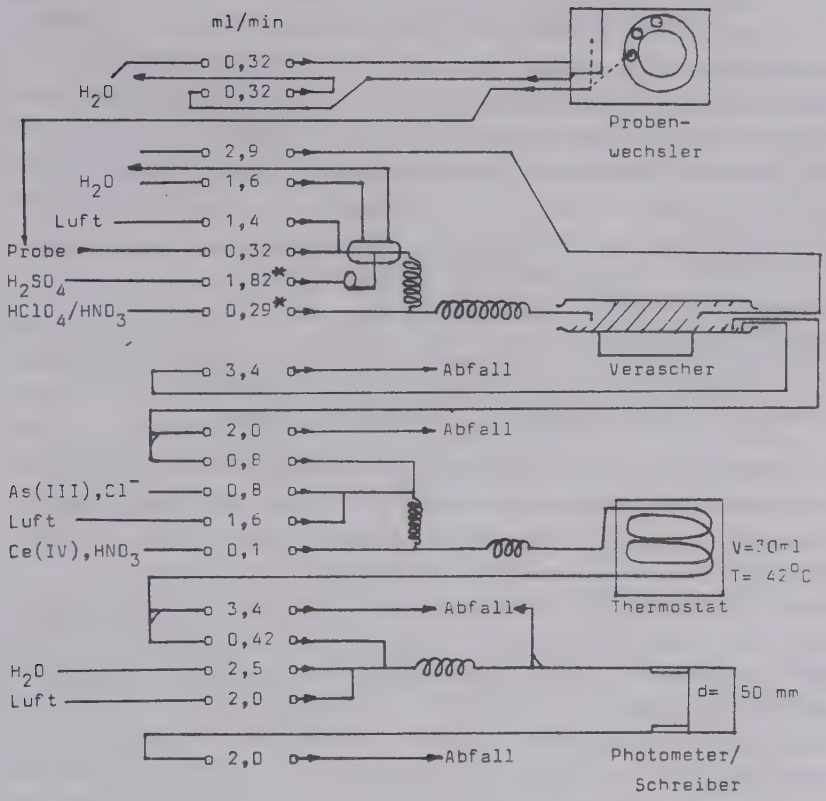


Abbildung 4: Automatischer Iodanalysator, eigene Modifikation

In dem Flußdiagramm ist die Förderrichtung der Schlauchpumpe von links nach rechts. Die in $ml \cdot min^{-1}$ angegebene Förderleistung der Pumpenschläuche ist die nominelle Angabe auf den Schlauchpackungen der Firma Technicon^R. Die tatsächliche Förderleistung weicht abhängig von Alter und Spannung der Schläuche um 10 - 15 % nach unten ab. Bei den mit (*) bezeichneten Schläuchen handelt es sich um Acidflex^R-Schläuche, alle übrigen sind Tygon^R-Schläuche.

2.2. Die Veraschung

Da in einem "continuous-flow-system" eine alkalische Veraschung mit Glühen des Rückstandes und anschließendem Aufnehmen technisch nicht durchführbar ist, müssen bei diesen Verfahren die Proben naß verascht werden. Dabei werden die Proben zunächst mit 96 % (w/v) Schwefelsäure gemischt, um die Ausfällung von Proteinen zu verhindern. Dann wird die Mischung mit einem Perchlorsäure-Salpetersäure-Gemisch (4:1) versetzt und in den Verascher gepumpt. Der Zusatz von Salpetersäure ist notwendig, um dem Gemisch auch bei niedrigen Temperaturen ein so hohes Oxidationspotential zu geben, daß kein Iodid oder Iod entweichen kann.

Der Verascher besteht aus einer Quarzwendel, die über Heizstäben rotiert und in deren Wendel das Proben-Säure-Gemisch in ca. 10 min zwei Heizzonen durchläuft. Dabei erwärmt sich das Gemisch in einer ersten Vorheizzone auf über 100° C. Hier beginnt ein Teil Salpetersäure mit Wasser zu verdampfen. Dann folgt über der zweiten Heizzone Erhitzung auf ca. 240° C. Dabei verdampft die Salpetersäure mit dem Wasser, gleichzeitig setzt der Zerfall der Perchlorsäure und damit die Oxidation des Probenmaterials ein. Das Verdampfen der Salpetersäure läßt sich am Kochen der Lösung in der Quarzwendel verfolgen, die eigentliche Oxidation ist durch die gelbgrüne Farbe der Lösung zu erkennen. Die entstehenden Dämpfe werden aus dem Gasraum abgesaugt, so daß nach 5 min die gelbgrüne Farbe verschwindet und am Ende der Wendel ca. 96 % Schwefelsäure mit gelöstem Jodat und anderen Salzen vorliegt. Diese wird dann mit aqua dest. auf ca. 7 $mol \cdot l^{-1}$ (50 % w/v) verdünnt und dann in den analytischen Teil des AutoAnalyzer^{R}s gepumpt.

Eine vollständige Veraschung ist nur gegeben, wenn bestimmte Temperaturen in den beiden Verascherzonen vorherrschen. Im vorhandenen Gerät waren dies etwa 250° C Heizstabtemperatur im zweiten Abschnitt und etwa 180° C Heizstabtemperatur in der Vorwärmzone. Ist die Temperatur in der Vorwärm-

zone zu niedrig, so dauert das Aufheizen in der zweiten Heizzone zu lange, und es treten Iodidverluste auf. Wird die Vorwärmzone zu stark geheizt, so verdampft die Salpetersäure zu schnell, und damit sinkt das Oxidationspotential der Lösung, ehe der Zerfall der Perchlorsäure einsetzt und die Oxidation wieder einsetzt. Auch in diesem Fall treten Iodidverluste auf.

Ebenso ist die Oxidation unvollständig, wenn die Temperatur in der zweiten Heizzone zu niedrig ist. Zusätzlich gelangen dann Perchlorsäure und etwas gelöstes Chlor in den analytischen Teil und stören die Nachweisreaktion. Ist die Temperatur im zweiten Teil des Veraschers zu hoch, so zerfällt die Perchlorsäure zu schnell und die Oxidation wird ebenfalls unvollständig. Dies ist leicht daran zu erkennen, daß die grüne Zone sehr schmal wird. Die Verweilzeit der Probe in dieser Zone ist dann zu kurz.

Nach der Veraschung müssen Chlor- und Perchlorsäure-Reste aus der Schwefelsäure entfernt werden. Dies wird erreicht durch eine intensive Entlüftung des Gasraums über der heißen Schwefelsäure mit Hilfe einer Wasserstrahl-Pumpe oder eines ähnlichen Geräts. Die Intensität der Entlüftung muß der Temperatur des Veraschers angepaßt sein. Ist sie zu gering, geraten die Zerfallsprodukte der Perchlorsäure in den analytischen Teil, ist sie zu stark, wird die Perchlorsäure zu schnell abgesaugt und die Veraschung bleibt unvollständig. Wasserdruckschwankungen hatten an dem autom. Analytator lange Zeit zu starken Schwankungen der Standardkurven geführt, bis die Wasserstrahlpumpe durch ein anderes Aggregat ersetzt wurde.

Der große Nachteil der nassen Veraschung in einem continuous-flow-system ist die Verdünnung der Probe auf 3 %. Die Erhöhung der Probenkonzentration im Veraschungsgemisch ist daher der einfachste Weg, die Nachweisgrenze der Apparatur zu erhöhen.

	PBI/Technicon^R ml· min^{-1}	Mod. GLÖBEL ml· min^{-1}	Mod. Tübingen ml·min^{-1}
H_2SO_4	2 x 1,82	1,25	1,82
$HClO_4/HNO_3$	0,51	0,29	0,29
Probe	0,64	0,6	0,32
Gesamtvolumen	4,79	2,14	2,43
davon Wasser	17 %	32 %	17 %
Probenkonzentration nach Veraschung	6 %	18 %	5 %

Tabelle 1: Durchflußmengen der automatischen Iodanalysatoren (PBI-AutoAnalyzer^R) vor der Veraschung

Die angegebenen Durchflußmengen sind die Nominal-Angaben der Schlauchpackungen. Die hohe Probenkonzentration nach der Veraschung bei der Modifikation von GLÖBEL beruht auf der Verringerung des Schwefelsäure-Anteils auf 1/3.

Bei der GLÖBELschen Modifikation des PBI-AutoAnalyzer^{R}s ist das Verhältnis Probe/Säure 2,5 mal so groß wie bei dem PBI-Verfahren und so die Probenkonzentration nach der Veraschung 18 % statt 6 %. Durch die höhere Verdünnung des Säuregemisches (32 % Wasser anstelle von 17 % Wasser) wird das Oxidationspotential des Veraschungsgemisches vor allem während der Aufheizperiode vermindert.

So traten bei manchen Urinen beim Vergleich mit der Veraschung beim PBI-Verfahren Iodverluste bis zu 50 % auf. Auch wurden bei der Veraschung nach der Vorschrift von GLÖBEL bei Iodidstandardmessungen nur 80 % des Wertes entsprechender Iodatstandards gemessen.

Große Verluste an Iodid traten auch auf bei zu hoher Konzentration an organischem Material in den Proben, z.B. bei zu konzentrierten Essensproben. Nach den bisherigen Erfahrungen müssen gekochte Speisen vor der Veraschung auf 1 - 5 % verdünnt werden. Erst dann wird das Iodid ohne Verluste vollständig oxidiert.

2.3. Der analytische Teil (65,66)

Aus dem Verascher saugt die Schlauchpumpe die verdünnte Schwefelsäure mit dem Iodat der Probe und mischt sie mit der As(III)-Lösung. Nach kurzer Verweilzeit zur Reduktion des Iodats (ca. 1 min) wird die Ce(IV)-Lösung dazugemischt und die Lösung durch den Thermostaten gepumpt. Nach einer Verweilzeit von 9 min läßt sich dann die Transmission des Ce(IV) messen.

Für eine gute Reproduzierbarkeit des Verfahrens ist ein gleichmäßiger Durchfluß notwendig. Dieser ist bei der Verwendung von Schlauchpumpen fast immer gewährleistet. Für möglichst geringen Probenverbrauch sollte die Durchmischung von Probe und Leerwert möglichst gering sein. Dies läßt sich durch eine gleichmäßige und zahlreiche Unterteilung des Flüssigkeitsstrangs durch Luftblasen erreichen. Günstig ist die Verwendung von Glasröhren (i.D. 1,5-2 mm) und Eindrücken der Luftblasen mit der Schlauchpumpe. Bei der hier beschriebenen Apparatur war der Durchfluß am gleichmäßigsten und die Trennung von Probe und Leerwert am besten bei gleichen Mengen Luft und Flüssigkeit und einer Mischung so, daß die Luftblasen in den Glasröhren (Technicon^{R}, i.D. 1,6 mm) ca. 0,5 - 1 cm lang waren. Die Verwendung von Glasröhren ist deshalb empfehlenswert, weil diese durch die Flüssigkeit ganz benetzt werden und deshalb schon bei geringem Druck (d.h. langsamem Fluß) gleichmäßiger Durchfluß möglich ist.

Bei der GLÖBELschen Modifikation werden Teflonschläuche (i.D. 0,8 mm) verwendet. Außerdem wird die Luft nicht mit der Pumpe eingedrückt, daher ist der maximale Druckunterschied in dem Röhrensystem auf 1 bar beschränkt. Dies führt zu einem Zustand, in dem immer wieder mehrere Luftbläschen hintereinander angesaugt werden und damit zu einem schubweisen Fortbewegen des Flüssigkeitsstrangs. Auch bei Eindrücken der Luftblasen mit der Schlauchpumpe ändert sich daran nichts. Wegen der Nichtbenetzbarkeit des Teflonmaterials muß eine der Haftspannung entsprechende zusätzliche Arbeit zur Erzeugung der neuen Grenzflächen bei der Fortbewegung des Flüssigkeitsstrangs geleistet werden. Dadurch bilden die Luftblasen im Teflonschlauch ein solches Hindernis, daß sie erst nach dem Aufbau eines größeren Druckgefälles fortbewegt werden.

Das selbe Phänomen kann auch auftreten bei Verwendung eines Thermostaten mit liegender Rohrwendel. Sind hier die Luftblasen so groß, daß in der Wendel eine ungleichmäßige Luft-Flüssigkeitsverteilung auftritt, so ist damit eine bevorzugte stabile Lage des Flüssigkeitsstranges gegenüber den anderen Lagen gegeben. Dann bewegt sich der Flüssigkeitsstrang zunächst unabhängig vom durch die Pumpe vorgegebenen Fördervolumen von einer stabilen Lage in die Nächste. Dies geschieht so lange, bis der dadurch entstehende Druckunterschied groß gegen den Druckunterschied zwischen stabilen und nicht stabilen Lagen ist. Nun strömt die Flüssigkeit solange - ohne Beeinflussung durch die Lage - durch die Wendel, bis der Druck wieder gefallen ist.

In beiden Fällen wird die Durchflußgeschwindigkeit mit einer Periodendauer von 2-5 min um den Faktor 2-3 moduliert. Dies führt zu unterschiedlichen Aufenthaltsdauern im Thermostaten und wegen der Temperaturabhängigkeit der Reaktion zu Schwankungen in der Transmissionskurve. Wegen der langen Periodendauer sind diese beiden Fehlerquellen nur durch längere Beobachtung feststellbar.

Abhilfe ist im einen Fall nur durch Verwendung von Glasröhren möglich. Bei Teflonschläuchen mit größerem Innendurchmesser (i.D. 2 mm) trennen sich Luft und Flüssigkeitsabschnitte, es bilden sich lange Flüssigkeitsabschnitte mit großen Luftblasen dazwischen. Dadurch wird zu einem oft die Probe mit dem Leerwert vermischt, zum anderen wird die Luft in die Küvette des Durchflußphotometers gesaugt.

Im zweiten Fall läßt sich durch Ändern der Luftblasengröße leicht Abhilfe schaffen. Die sicherste Lösung ist die Verwendung eines Thermostaten mit stehender Wendel.

Außerdem empfiehlt sich der Zusatz eines Netzmittels zu einer der Lösungen. Bei der beschriebenen Apparatur wurden mit einem Zusatz von 200 µl/l Brij-35 (30 %, Technicon^{R}) zum Leerwert-aqua dest. und zur As(III)-Lösung gute Erfahrungen gemacht.

Mischgefäße mit Magnetrührer haben auch in kleiner Ausführung Volumina von 1-2 ml. Sie führen zu einer Verbreiterung und Erniedrigung der Transmissionspeaks am Photometer. Mit den bei den Technicon AutoAnalyzern^{R} verwendeten Mischspulen wird ebenfalls eine gute Vermischung der Lösungen erreicht. Es entstehen dann schmälere und höhere Peaks und so kann die Probenfrequenz verdoppelt werden. Der Probenverbrauch sinkt auf die Hälfte. Voraussetzung ist eine ruhige Grundlinie. Das Verhältnis Probennahme zu Spül-(Leerwert-)zeit ändert sich dabei nicht (ca. 4 min : 6-8 min).

2.4. Reaktionsbedingungen des katalytischen Nachweises von Iodid

Über die optimalen Reaktionsbedingungen der iodkatalysierten Cer-Arsenreaktion gibt es bisher viele Untersuchungen mit teilweise sehr verschiedenen Ergebnissen. Die gemeinsamen theoretischen Vorstellungen der verschiedenen Autoren

beschränken sich darauf, daß I_2 an der Elektronenübertragung vom As(III) zum Ce(IV) beteiligt ist. Daher bieten alle Veröffentlichungen experimentelle Daten individueller Lösungen, die sich nach den jeweiligen apparativen Gegebenheiten richten. Einigkeit besteht bei allen Autoren über folgende Punkte:

1. die Ce(IV)-Transmission und die I-Konzentration sind zwischen 30 % und 70 % T linear abhängig,
2. mit zunehmender As(III)-Konzentration wird die Ce(IV)-Entfärbung beschleunigt,
3. Chlorid muß bei der Reaktion anwesend sein,
4. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist abhängig vom Säureanteil (Schwefelsäure, Salpetersäure) der Lösungen.

Einen Überblick über die beschriebenen Reaktionsbedingungen gibt die Tabelle 2.

Die als optimal angesehene As(III)-Konzentration schwankt zwischen 100 $mmol \cdot l^{-1}$ und 4,9 $mmol \cdot l^{-1}$, die Ce(IV)-Konzentrationen liegen zwischen 20 $mmol \cdot l^{-1}$ und 0,4 $mmol \cdot l^{-1}$ und das AS(III)/Ce(IV)-Verhältnis steigt von 0,5 bis 21.

Bei der Modifikation nach GLÖBEL wird die Ce(IV)-Lösung bei sehr geringem Chlorid-Zusatz bei hoher Temperatur in 40 min entfärbt. Dabei laufen im Thermostaten zwei Reaktionen ab:
a) die I^--katalysierte Reaktion:

$$Ce(IV) + As(III) \xrightarrow{I^-} Ce(III) + As(V)$$

während der Probemessung und

b) in der Leerwertmessung - der Spülzeit mit aqua dest. -

$$Ce(IV) + As(III) \longrightarrow Ce(III) + As(V)$$

Beide Reaktionen laufen bei 95° C sehr schnell ab und entfärben die Ce(IV)-Lösung fast vollständig. Die verbleibende Transmission wird in einer Küvette mit 50 mm Schichtdicke gemessen.

	As(III) $mmol \cdot l^{-1}$	Ce(IV) $mmol \cdot l^{-1}$	As/Ce	Cl^- $m \cdot l^{-1}$	H_2SO_4 $m \cdot l^{-1}$	HNO_3 $m \cdot l^{-1}$
DEMAN (75)	5	2	2,5	0,1	1,6	-
KNAPP (74)	5,5	0,4	13	0,013	0,02	2,6
KNAPP (73)	4,9	2,3	2	0,01	0,02	2-3
STOLC (72)	100	5	20	1	2,5	-
ANDERSON (77)	10	20	0,5	-	0,35	-
LEIN (71)	20	1	20	0,18	1,8	-
PBI (60)	38	1,8	21	0,16	3,3	-
KONTAXIS (52)	60	4	15	-	1,5	
FOSS (53)	7,7	3,1	2,5	0,1	1,3	-
ACLAND (54)	6,3	6,5	1	0,14	1,1	-
STRICKLAND (55)	80	12,6	7	0,4	11,3	-
GSTREIN (56)	6,4	0,38	17	0,003	0,05	2,1
LAUBER (57)	9,8	1,9	5	0,025	0,7	2,7
KNAPP (58)	7,7	0,6	13	0,007	0,03	2,7
KNAPP (59)	6,9	0,6	12	6,4	0,05	2,5
GLÖBEL (64)	52	9,8	5	0,0006	2,8	-

Tabelle 2: Reaktionsbedingungen der iodkatalysierten Cer-Arsenreaktion verschiedener Autoren

Anmerkung zu Tabelle 2

Aus den Angaben der Autoren über Konzentrationen und Volumina oder Durchflußmengen der verschiedenen Lösungen wurden jeweils die Konzentrationen an As(III), Ce(IV), Chlorid, Schwefelsäure und Salpetersäure in der Reaktionslösung als $mmol \cdot l^{-1}$ oder $m \cdot l^{-1}$ errechnet.

Die nach der Probenreaktion gemessene Transmission sei T_I, die nach dem Leerwert gemessene sei T_o. Dann ist das vom Schreiber aufgezeichnete Nutzsignal $T_I - T_o$. KNAPP und LEOPOLD stellen fest (74), daß mit steigender Temperatur die relative Empfindlichkeit $T_r = (T_I - T_o)/T_o$ abnimmt.

Nach diesen Beobachtungen sollte zur Erhöhung der Empfindlichkeit der Nachweisreaktion das As/Ce-Verhältnis durch Verringerung der Ce-Konzentration erhöht, die Chloridkonzentration ebenfalls erhöht und die Temperatur im Thermostaten gesenkt werden. Zusätzlich sollte eine Empfindlichkeitssteigerung durch einen Zusatz von Salpetersäure möglich sein.

2.5. Der Reaktionsmechanismus der iodkatalysierten Cer-Arsenreaktion (51,52,56,67-73, 75-81)

Zum Ablauf der iodkatalysierten Cer-Arsenreaktion gibt es bisher zwei Vorstellungen. Die erste stammt von SANDELL u. KOLTHOFF und KONTAXIS u. PICKERING (51,52) und schlägt zwei Schritte vor:

$$Ce(IV) + I^- \longrightarrow Ce(III) + 1/2\ I_2 \qquad (a)$$

Dieser Schritt soll der geschwindigkeitsbestimmende sein. Er muß deshalb der langsamste Schritt des Reaktionsablaufs sein.

$$H_2O + I_2 + H_3AsO_3 \longrightarrow H_3AsO_4 + 2\ I^- + 2\ H^+ \qquad (b)$$

Dieser Schritt muß schneller als die Reaktion (a) ablaufen.

Die zweite Vorstellung stammt von DEMAN (75). Er kritisiert, daß der Schritt, in dem I_2 zu I^- reduziert wird, in saurem Milieu nur langsam abläuft. Außerdem sieht er die Möglichkeit, daß Ce(IV) das I^- auch zu höheren Oxidationsstufen als I_2 oxidieren kann. Deshalb formuliert er folgendermaßen:

$$Ce(IV) + 1/2\ I_2 \longrightarrow Ce(III) + I^+ \qquad (c)$$

$$I^+ + As(III) \longrightarrow 1/2\ I_2 + As(V) \qquad (d)$$

Den nur langsamen Ablauf der Reaktion ohne Anwesenheit von Chlorid erklärt er mit Hydrolyse des I^+ nach:

$$I^+ + H_2O \longrightarrow HOI + H^+ \qquad (e)$$

und anschließender Disproportionierung:

$$2\ H_2O + 5\ HOI \longrightarrow 2\ I_2 + H^+ + IO_3^- \qquad (f)$$

Bei Anwesenheit von Chlorid wird nach

$$I^+ + Cl^- \longrightarrow ICI \xrightarrow{HCL} HICl_2 \qquad (g)$$

die Bildung von HOI unterdrückt. Trotzdem soll genügend I^+ für den weiteren Reaktionskreislauf erhalten bleiben. Zur weiteren Unterstützung führt er an, daß CN^- die Reaktion nach:

$$I^+ + CN^- \longrightarrow ICN \qquad (h)$$

unterdrücke und daß große Mengen Chlorid die Empfindlichkeit der Reaktion wegen (g) herabsetzen.

Die einzelnen Schritte dieser beiden Reaktionswege laufen in saurem Milieu mit unterschiedlichen Gleichgewichtskonstanten und unterschiedlichen Geschwindigkeiten ab. Die Reduktion des Ce(IV) nach:

$$Ce(IV) + e \rightleftharpoons Ce(III) \qquad E_o = + 1{,}44\ V$$

$$1/2\ I_2 + e \rightleftharpoons I^- \qquad E_o = + 0{,}54\ V$$

$$Ce(IV) + I^- \rightarrow 1/2\ I_2 + Ce(III) \qquad E_o = 0{,}9\ V \quad (a)$$

läuft in saurem Milieu schnell und vollständig ab.

$$\Delta G = - RT/nF \cdot \ln K = \Delta E$$

ergibt eine abgeschätzte Gleichgewichtskonstante $K=10^{15}$.

Zu dem von DEMAN vorgeschlagenen ersten Schritt ist folgendes zu bemerken. Bisher ist kein freies I^+ Kation in wässriger Lösung beobachtet worden. Auch läuft eine Reaktion wie

$$Ce(IV) + e \rightleftharpoons Ce(III) \qquad E_o = 1{,}44\ V$$

$$H^+ + IOH + e \rightleftharpoons 1/2\ I_2 + H_2O \qquad E_o = 1{,}45\ V$$

$$Ce(IV) + 1/2\ I_2 + H_2O \rightarrow Ce(III) + IOH + H^+;\ E_o = 0{,}01\ V;\ K\ 0{,}7 \quad (i)$$

in saurer Lösung nach dem Prinzip des kleinsten Zwanges wohl nur langsam und unvollständig ab. Eine Disproportionierung von IOH in I_2 und Iodat dürfte dabei eigentlich keinen Einfluß auf die Entfärbung des Ce(IV) haben. Das gebildete elementare Iod geht wieder die Reaktion (i) ein und das Iodat wird nach:

$$H_3AsO_4 + 2\ H^+ + 2e \rightleftharpoons HAsO_2 + 2\ H_2O \qquad E_o = + 0{,}56\ V$$

$$IO_3^- + 6\ H^+ + 5e \rightleftharpoons 1/2\ I_2 + H_2O \qquad E_o = + 1{,}45\ V$$

$$2\ H^+ + 2\ IO_3^- + 5\ HAsO_2 + 4\ H_2O \rightarrow$$

$$\rightarrow I_2 + 5\ H_3AsO_4 \quad (k) \qquad E_o = 0{,}64\ V;\ K = 10^{50}$$

vollständig und schnell reduziert und geht wieder in die Reaktion (i) ein.

Zur Bildung von ICl aus I^+ und Cl^- sollten stöchiometrische Mengen ausreichen, da I^+ zumindest als sehr reaktives und stark oxidierendes Ion angesehen werden muß. Dann sollte

das Gleichgewicht der Reaktion (g) schon vor Erreichen eines Cl/I-Verhältnisses von 10^6 - 10^9 auf der rechten Seite bei ICl liegen. Eine Beschleunigung der Reaktion durch Chloridzugaben bis zu Konzentrationen von 1 $mol \cdot l^{-1}$ läßt sich so nicht erklären. Da ICl noch schwerer zu oxidieren ist als I_2, ist bei einem solchen Überschuß von Chlorid kaum noch genügend I^+ zur Reduktion des Ce(IV) in der Lösung vorhanden.

Die Formulierung der Reaktion (h) mit I^+ ist nicht notwendig, da ICN auch in wässriger Lösung aus CN^- und I_2 nach:

$$CN^- + I_2 \longrightarrow ICN + I^-$$

gebildet wird.

Nach RODRIGUEZ u. PARDUE (70) kommt die iodkatalysierte Cer-Arsenreaktion nach längerer Reaktionszeit von Iodid allein mit Ce(IV) nach anschließender Zugabe von As(III) nur langsam in Gang. Vermutlich kann also das Ce(IV) das Iodid auch über das katalytisch wirksame Stadium hinaus oxidieren.

Nach:

$$Ce(IV) + e \rightleftarrows Ce(III) \qquad E_o = 1{,}44\ V$$

$$IO_3^- + 6\ H^+ + 5\ e \rightleftarrows 1/2\ I_2 + 3\ H_2O \qquad E_o = 1{,}2\ V$$

$$5\ Ce(IV) + 1/2\ I_2 + 3\ H_2O \longrightarrow$$

$$\longrightarrow 5\ Ce(III) + IO_3^- + 6\ H^+ \qquad E_o = 0{,}24;\ K = 10^{20}$$

ist eine Oxidation bis zum Iodat möglich. Die Reaktion wird aber in stark saurem Milieu nur langsam ablaufen. Nach RODRIGUEZ u. PARDUE ist daher ein Schritt des katalytischen Kreislaufs eine Konkurrenzreaktion um eine Oxidationsstufe des Iods:

$$I(ox) \longleftarrow Ce(IV) + \longleftarrow I(?) \longrightarrow + As(III) \longrightarrow I(red)$$

ANDERSON (77) beschreibt das Auftreten freier Halogene (erkenntlich an Geruch und Farbe) im Ablauf der Cer-Arsenreaktion.

Zieht man dies alles in Betracht, so erhält man als einfachste Möglichkeit für einen ersten Schritt des Katalyse-Kreislaufs die Reaktion:

$$Ce(IV) + I^- \longrightarrow 1/2\ I_2 + Ce(III) \qquad (a)$$

Um die weitere Oxidation des Iods zu Iodat zurückzudrängen, ist neben hohem pH auch ein Überschuß an As(III) über die stöchiometrischen Mengen hinaus notwendig. Dies erklärt die Abhängigkeit vom As/Ce-Verhältnis. Dabei hat STOLC (72) bis zu einem As(III)/Ce(IV)-Verhältnis von 40:1 einen Zuwachs der Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet.

Für die weitere Formulierung des Reaktionsablaufs ist die ständige Beschleunigung der katalytischen Reaktion durch Chloridkonzentrationen von 0,001 bis zu 1 mol $\cdot l^{-1}$ wichtig (71,72).

Zudem liegt das Gleichgewicht der Teilreaktion

$$2\ H_2O + H\ As(III)\ O_2 \rightleftarrows H_3AS(V)O_4 + 2e + H^+$$

in stark saurem Milieu weitgehend auf der linken Seite. Reduzierend wirkt das As(III) dann nur, wenn in der zweiten Teilreaktion Protonen verbraucht werden, wie dies bei der Reduktion von Iodat der Fall ist. Soll daher die Reduktion des Iods schnell verlaufen, ist ein Reaktionsschritt vorzuziehen, an dem sowohl Chlorid als auch As(III) und Iod beteiligt sind, in dem aber diese (obige) Teilreaktion nicht beteiligt ist.

Nun ist bekannt, daß in salzsaurem Milieu nach:

$$HAsO_2 + 3\ HCl \longrightarrow AsCl_3 + 2\ H_2O$$

Arsentrichlorid gebildet wird. Durch wiederholtes Einkochen

mit Salzsäure läßt es sich sogar darstellen. Arsentrichlorid ist ein Molekül mit einer pyramidalen (tp)AB_3E-Struktur. Es besitzt ein nichtbindendes Elektronenpaar, zwei leere Koordinationsplätze (deren Besetzung zu einer trigonal-bipyramidalen (tbp) AB_5-Struktur führt) und es gibt vom Arsen zwei um zwei Einheiten unterschiedene Oxidationsstufen (III und V). Solche Moleküle können nach dem Schema:

$$L_yM^n + XY \longrightarrow L_yM^{n+2}(X)(Y)$$

andere geeignete Moleküle oxidativ addieren.
Daher läßt sich für $AsCl_3$ in einem ersten Reaktionsschritt eine oxidative Addition von Iod formulieren:

$$I_2 + As^{+3}Cl_3 \longrightarrow (I_2Cl\ As^{+5}\ Cl_2)$$

Dieser Komplex ist instabil und eliminiert und hydrolysiert:

$$(I_2Cl\ As\ Cl_2) \longrightarrow (I_2\ As\ Cl_2)^+ + Cl^-$$

$$(I_2AsCl_2)^+ + 4\ H_2O \longrightarrow 2\ I^- + 2Cl^- + H_3AsO_4 + 5\ H^+$$

Diese Schritte laufen wegen der Instabilität der As(V) Halogenide auch in saurem Milieu schnell ab (68,69).

Von KNAPP u. SPITZY (73) und anderen Autoren (76,72,56) ist die Auswirkung der Konzentration von Schwefelsäure, Salpetersäure und Perchlorsäure auf die Cer-Arsenreaktion untersucht worden. Auffallend dabei ist, daß alle Säuren das Maximum ihrer reaktionsbeschleunigenden Wirkung zwischen 2,5 und 4 $mol \cdot l^{-1}$ zeigen. Dieses Maximum ist bei Schwefelsäure am niedrigsten, bei Perchlorsäure am höchsten. Bei den eigenen Versuchen wurde ein Maximum der katalytischen Wirkung bei 0,08 $mol \cdot l^{-1}$ Salpetersäure in 3,2 $mol \cdot l^{-1}$ Schwefelsäure (= 3,28 $mol \cdot l^{-1}$ bzw. 6,5 N) festgestellt. Wie die Untersuchungen von MOORE u. ANDERSON (78), LARSEN u. BROWN (79) und BEINEKE u. DELGAUDIO (80) zeigen, liegt das Ce(IV) in solchen Lösungen komplexiert vor.

Nach BÄCHMANN u. LIESER wird in schwefelsaurer Lösung mit zunehmender Komplexierung auch die Geschwindigkeit der Elektronenübertragung (Ce(IV) → Ce(III)) erhöht (81). Dies könnte eine Beschleunigung der Reaktion (a) bedeuten, die dann nicht mehr geschwindigkeitsbestimmend wäre.

Mit unterschiedlicher Komplexierung wird auch das Oxidationspotential des Ce(IV) verändert:

$$Ce(IV) + e \rightleftarrows Ce(III) \qquad E_o = \begin{cases} +\ 1{,}28\ V\ (2M\ HCl) \\ +\ 1{,}44\ V\ (1M\ H_2SO_4) \\ +\ 1{,}61\ V\ (1M\ HNO_3) \\ +\ 1{,}7\ \ V\ (1M\ HClO_4) \end{cases}$$

Mit steigendem Oxidationspotential des Ce(IV) gewinnt eine Nebenreaktion an Bedeutung:

$Ce(IV) + Cl^- \rightarrow 1/2\ Cl_2 + Ce(III)$	$E_o = 0{,}08 - 0{,}31\ V$
$Ce(IV) + e \rightleftarrows Ce(III)$	$E_o = 1{,}44 - 1{,}7\ \ V$
$1/2\ Cl_2 + e \rightleftarrows Cl^-$	$E_o = 1{,}36\ V$
$Ce(IV) + Cl^- \rightarrow 1/2\ Cl_2 + Ce(III)$	$E_o = 0{,}08 - 0{,}31;\ K = 22 - 10^5$

mit der Folgereaktion:

$$1/2\ Cl_2 + I^- \rightarrow\ Cl^- + 1/2\ I_2 \qquad E_o = 0{,}8;\ K = 10^{13}$$

Damit finden zwei Konkurrenzreaktionen um das Iodid statt. Nach einer anfänglichen Beschleunigung der Reaktion (a) durch die Erhöhung des Oxidationspotentials wird mit zunehmender Chloridkonzentration bei steigendem Oxidationspotential die Entfärbung der Ce(IV) Ionen durch Chlorid gegenüber der Reaktion mit Iodid bevorzugt. Damit muß das Nutzsignal am Photometer $T_I - T_o$ kleiner werden.

Zur Beschreibung des Reaktionsablaufs der Cer-Arsen-Reaktion sind also wohl folgende Reaktionsgleichungen heranzuziehen:

$$Ce(IV) + I^- \longrightarrow Ce(III) + 1/2\ I_2$$

$$Ce(IV) + Cl^- \rightarrow Ce(III) + 1/2\ Cl_2$$

$$1/2\ Cl_2 + I^- \longrightarrow 1/2\ I_2 + Cl^-$$

$$HAsO_2 + 3\ HCl \longrightarrow AsCl_3 + 2\ H_2O$$

$$I_2 + AsCl_3 + 4\ H_2O \longrightarrow 2\ I^- + H_3AsO_4 + 3\ Cl^- + 5\ H^+$$

3. Trennung von Iodid und organisch gebundenem Iod (Röntgenkontrastmittel)

Bei praedisponierten Patienten kann durch eine Gabe von iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln eine Hyperthyreose bis zur Thyreotxikose ausgelöst werden. Vermutlich wird aus dem iodhaltigen Medikament soviel Iod abgespalten, daß die Schilddrüsentätigkeit stark angeregt wird, die Menge aber nicht ausreicht, die Schilddrüse zu blockieren. Daher sollte in Urin und Serumproben gemessen werden, wieviel Iodid nach einer Gabe von iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln neben dem Medikament vorhanden war.

Mit dem automatischen Iodanalysator läßt sich nur das gesamte in der Probe vorhandene Iod bestimmen. Mit der ionensensitiven Elektrode kann man wegen der vorhandenen Störionen (Chlorid u.a.) in Serum und Urin nicht direkt das Iodid bestimmen. Es wurde deshalb ein Weg zur getrennten Bestimmung von Iodid und Kontrastmittel gesucht.
Zunächst wurden folgende möglichen Wege zur "batch"-weisen Trennung untersucht:

3.1. Abtrennung des Iodids und Messen des Restiods

Die zunächst als einfachste Möglichkeit erscheinende Methode, das Iodid als Silberiodid zu fällen, ist nicht durchführbar. Die Silberionen stören sowohl den katalytischen Iodidnachweis als auch die Messung mit der iodidsensitiven Elektrode. Zur quantitativen Fällung der Silberionen ist ein hoher Chlorid-Überschuß notwendig, so daß anschließend das Chlorid den Iodidnachweis stört.

Ein gangbarer Weg ist die Abtrennung des Iodids durch Ausschütteln mit einem Anionenaustauscher. Da der Iodidgehalt in Urin oder Serum nach Kontrastmittelgabe aber lediglich 0,1 - 1 % des Gesamtiodgehalts beträgt, müßte dann die Gesamtiodbestimmung auf 0,1 - 0,01 % genau sein. Bei der vor-

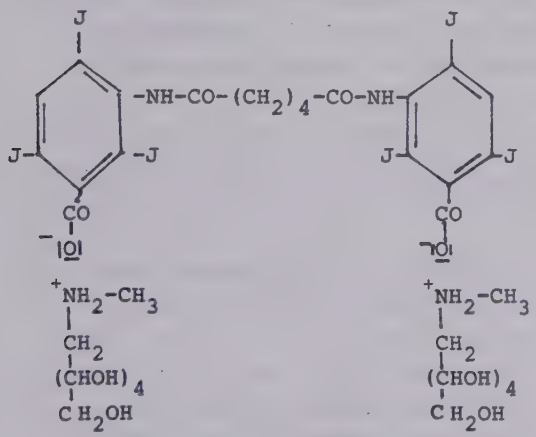
gegebenen Genauigkeit der Iodidbestimmung mit dem automatischen Analysator von 6 % wären nach

$$s_{\bar{x}} = s_x / \sqrt{n}$$

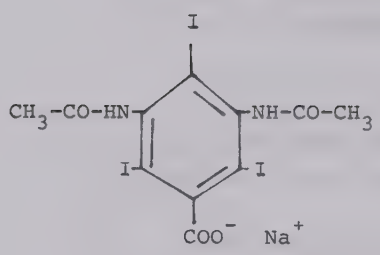
mindestens 25 - 30 Bestimmungen von jeder Probe durchzuführen, um den Mittelwert mit dieser Genauigkeit zu messen.
Eine Rückgewinnung des Iodids vom Ionenaustauscher war nur mit großer Verdünnung möglich.

3.2. Abtrennung des Kontrasmittels und Messen des Iodids

Die in der Medizin häufig verwendeten Röntgenkontrastmittel sind wasserlösliche Salze iodierter aromatischer Carbonsäuren. Es sind dies das Na-Salz und das N-Methylglucaminsalz der 3,5 bis-(acetylamino)-2,4,6-triiodbenzoesäure (Natrium- und Meglumin-amidotrizoat) in verschiedenen Mischungsverhältnissen und das Adipinsäure-bis-(3-carboxy-2,4,6-triiodanilid)-N-methylglucaminsalz (Adipiodon bzw. Adipiodon-Meglumin).



Adipinsäure-bis-(3carboxy-2,4,6-triiodanilid)-N-methylglucaminsalz



3,5-bis-(acetylamino)-2,4,6-triiod-benzoesäure-Natriumsalz

Davon enthalten:

Urovison^{R} 30% (Schering): 0,207 g·ml^{-1} Natrium- und 0,093 g·ml^{-1} Meglumin-amidotrizoat. Dies entspricht einem Iodgehalt von 168 mg·ml^{-1} oder 1,3 mol·l^{-1}. Die empfohlene Dosis von 250 ml enthält 42 g Iod.

Urografin^{R} (Schering): 76 %, 60 % oder 30 % des Natrium- und Methylglucamin-salzes der 3,5 bis(acetylamino)-2,4,6-triiod-benzoesäure im Verhältnis 10:66. Dies entspricht einem Iodgehalt von 370 (292; 146) mg·ml^{-1} oder 2,9 (2,3; 1,3) mol·l^{-1}. Die normale Dosis von 20 - 40 ml der 76% Lösung entspricht 7,4 bis 15 g Iod.

Endografin^{R}FL (Schering): 0,5 g·ml^{-1} Adipiodon-Meglumin. Dies entspricht 250 mg·ml^{-1} oder 2 mol·l^{-1} Iod.

Angiografin^{R} (Schering): 0,65 g·ml^{-1} Meglumin-amidotrizoat. Dies sind 306 mg Iod im ml oder 2,4 mol·l^{-1}.

Insgesamt enthalten 9 von 27 verschiedenen in der Roten Liste 1981 aufgeführten iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln diese triiodierten Benzoesäuresalze. Diese lassen sich

durch Ansäuern auf pH 2 in die freie Säure überführen und sind dann schwerer löslich in Wasser. Ebenso kann man sie mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung aussalzen. Bei beiden Methoden bleibt jedoch noch eine Restkonzentration von einigen $mmol \cdot l^{-1}$ in Lösung.

An Aktivkohle ist in wässriger Lösung bei hohen Iodidkonzentrationen eine Trennung durch stärkere Adsorption des Röntgenkontrastmittels möglich. Bei Konzentrationen unter 0,1 $mmol \cdot l^{-1}$ wird das Iodid gleichfalls fast vollständig adsorbiert.

3.3. Chromatographische Methoden

a) Verteilungschromatographie auf lipophiler stationärer Phase

HEKMAN u. VAN GINNEKEN (82) haben eine Methode zur HPLC-Chromatographie von Röntgenkontrastmitteln beschrieben. Das von HEKMAN u. VAN GINNEKEN verwendete Matrixmaterial (LiChrosorb RP-8 von Merck, Darmstadt) ist auch in einer Fertigsäule für Chromatographie unter leicht erhöhtem Druck (1-6 bar) erhältlich (Lobar Lichroprep RP-8). Eine Chromatographie in 90 % Methanol ist nicht möglich, wenn die Proben anschließend direkt im autom. Iodanalysator gemessen werden sollen. Ohne Beeinträchtigung der Veraschung lassen sich nur 2 - 3 %-ige alkoholische Lösungen in der Apparatur messen. Das Iodid läuft in solchen Lösungen ohne Retention durch die Säule, während das Kontrastmittel adsorbiert wird. Dabei nimmt mit zunehmender C-Anzahl des Alkohols die Retention des Kontrastmittels ab. Diese Methode hat einige Nachteile: Sie ist durch den Lösungsmittelverbrauch teuer, durch die Spül- und Equilibrierungsdauer zeitaufwendig und die Proben werden stark verdünnt. Der größte Nachteil liegt darin, daß Iodid und Chlorid nicht getrennt werden und daher eine Messung mit der iodidsensitiven Elektrode nicht möglich ist.

b) Chromatographie auf Ionenaustauscher (83)

Anionenaustauscher vom Typ I bestehen aus stark vernetztem Polystyrol mit $-NR_3^+$-Gruppen als funktionellen Gruppen. An ihnen werden die folgenden Ionen mit zunehmender Affinität adsorbiert: (83,84)

$$OH^- < Cl^- << Br^- < NO_3^- < ClO_3^- < HSO_4^- << I^-$$

Iodid wird bei langsamem Durchtropfen durch eine Ionenaustauscher-Minisäule (Pasteurpipette) vollständig adsorbiert. 2 µmol Iodid lassen sich von einer 1 ml-Säule mit 15 ml ges. KNO_3-Lösung eluieren. So hohe Nitrat-Konzentrationen stören den Iodidnachweis mit der Cer-Arsen-Reaktion. Auch Hydrogensulfat stört in den notwendigen Konzentrationen die Bestimmung im automatischen Iodanalysator. Mit Chlorat wurden wegen der Explosionsgefahr keine Versuche unternommen.

Perchlorat, das in der Medizin zur Schilddrüsenblockade verwendet wird, wird ebenfalls stark an den Ionenaustauscher gebunden und kann deshalb schon in geringen Konzentrationen das Iodid verdrängen. In diesen Konzentrationen stört es den katalytischen Nachweis von Iodid nicht.

B. ERGEBNISSE

1. Automatische katalytische Iodbestimmung

Um mit möglichst geringem Probenvolumen eine niedrige Nachweisgrenze und reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, ist das Einhalten von bestimmten Reaktionsbedingungen notwendig.

Bei der Veraschung sind dies die von RILEY u. GOCHMAN (63) angegebenen Verhältnisse (Tab. 1, S. 28). Die Verringerung der für den PBI-AutoAnalyzer^{R} angegebenen Durchflußvolumina auf die Hälfte war möglich. Eine weitere Verringerung war nicht möglich, weil zum einen die mechanische Stabilität der Pumpenschläuche bei den dann notwendigen geringen Durchmessern nachließ und zum anderen sich so geringe Massen (0,6 ml/Wendelsegment) in dem Durchflußverascher nicht mehr gleichmäßig erhitzen ließen.

Um die Vollständigkeit der Veraschung und der Oxidation des Iodids zu überprüfen, wurden 5 Kontrollproben (Urine) und 5 Kontrollproben mit zugesetztem Standard unter Rückfluß naß verascht.
Dabei schwankten die Kontrollen um den Mittelwert 35,5 $\pm$ 3,5 nmol$\cdot$l^{-1}. Bei der automatischen Bestimmung betrug dieser Wert 35,3 $\pm$ 2,1 nmol$\cdot$l^{-1}. Für die Kontrollen mit zugesetztem Standard ergaben sich die Werte 64,6 $\pm$ 5,2 nmol$\cdot$l^{-1} bei der Veraschung unter Rückfluß und 77,4 $\pm$ 5,0 nmol$\cdot$l^{-1} bei der automatischen Bestimmung. Der Wert der Kontrollproben stimmte mit den bisher gemessenen Werten dieses Pools überein. Die daraus berechnete theoretische Konzentration der Kontrolle mit addiertem Standard betrug 77,4 nmol$\cdot$l^{-1}. Vermutlich werden also unter diesen (Mod. Tüb., Tab. 1 S. 28) Bedingungen Urin- und Serumproben in dem Durchflußverascher vollständig verascht.

Die Veraschung von Lebensmitteln oder Kantinenessen war in der Regel erst bei einer Verdünnung auf 1 - 5% vollständig, was daran zu erkennen war, daß die errechnete Iodidkonzentration in der Probe auch bei höherer Verdünnung konstant war.

Im Vergleich mit den bisher beschriebenen experimentellen Lösungen (Tab. 2, S. 33) für die Cer-Arsenreaktion ist das As/Ce-Verhältnis bei GLÖBEL niedrig, die As-Konzentration hoch, die Chloridkonzentration äußerst niedrig und die Reaktionstemperatur sehr hoch.

Daher wurden die Konzentrationen von Ce(IV) und As(III) erniedrigt, gleichzeitig das As/Ce-Verhältnis erhöht und die Thermostatentemperatur gesenkt. Außerdem wurde die Chlorid-Konzentration erhöht. Durch die Verdünnung der Lösungen war gleichzeitig die Gefahr des Ausfallens von Salzen in den Rohren der Apparatur beseitigt. Bis dahin war es bei Schwankungen in der Veraschertemperatur oder der Pumpenförderleistung immer wieder zu schwerlöslichen Niederschlägen in den Röhren gekommen, die sich nur mit 10 - 20-stündigem Spülen auflösen ließen. Eine zusätzliche Steigerung der Reaktivität der Mischung ließ sich durch Zusatz von Salpetersäure zur Ce(IV)-Lösung erreichen. Zur endgültigen Festlegung der Konzentrationen wurden diese systematisch variiert:

1) Abhängigkeit von der Cl^--Konzentration:

Mit zunehmender Cl-Konzentration nimmt die Geschwindigkeit der iod-katalysierten und der Leerwert-Reaktion zu. Bis zu einer Konzentration von 0,36 $mol \cdot l^{-1}$ Cl steigt dabei die Geschwindigkeit der iod-katalysierten Reaktion stärker an als die der Leerwertreaktion. Man erhält mit steigender Cl-Konzentration ein größeres Nutzsignal $T_I - T_o$ am Photometer. Bei Cl-Konzentrationen über 0,36 $mol \cdot l^{-1}$ werden die Schwankungen der Leerwert-Transmission (=Grundlinie am Photometer) immer größer. Bei 0,45 $mol \cdot l^{-1}$ sind diese Schwankungen so groß wie der 5-nmol-Iodid-Standard (Abb. 5).

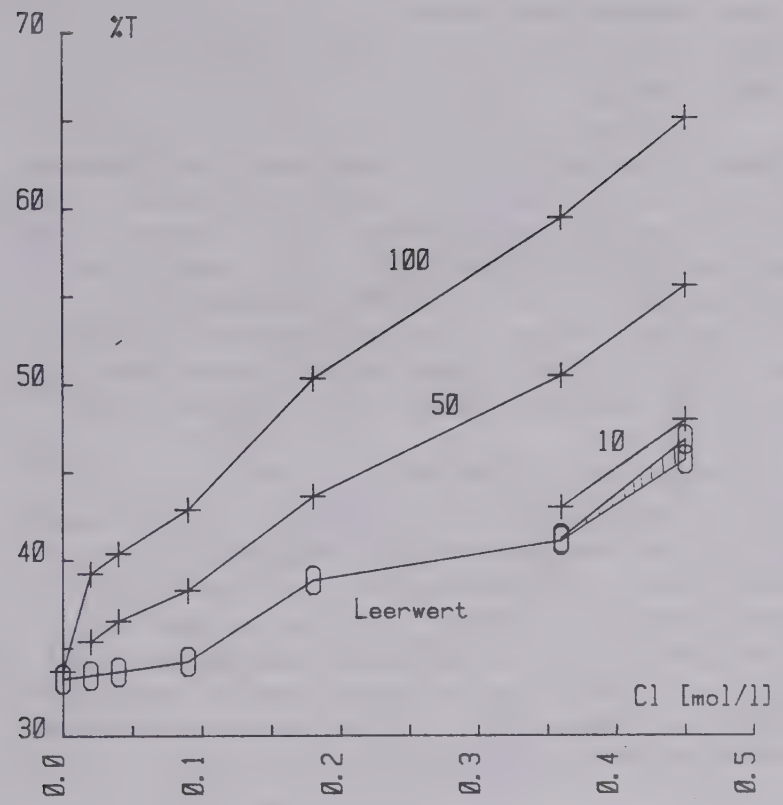


Abbildung 5: Abhängigkeit der Cer-Arsenreaktion vom Chloridgehalt der Reaktionsmischung

Aufgetragen sind % Transmission des Ce(IV) nach der Reaktion gegen die Chloridkonzentration in der Reaktionslösung. Die obere Kurve gibt die Transmission des 100-nmol-Iodidstandards, die mittlere die des 50-nmol-Standards und die untere die Ce(IV)-Transmission des Leerwerts wieder. Der schraffierte Bereich entspricht den Schwankungen der Grundlinie.

Die Reaktionsbedingungen waren:

As(III): 11,9 mmol·l^{-1}; Ce(IV): 0,46 mmol·l^{-1};
HNO_3: 0,085 mol·l^{-1}; Cl^-: 0 - 0,45 mol·l^{-1}

Das beste Nutzsignal T_I-T_o bei diesen Reaktionsbedingungen gibt also eine Chloridkonzentration von 0,36 mol·l^{-1}. Bei dieser Konzentration ändert sich auch der Chloridgehalt der Reaktionsmischung nur unwesentlich (0,8 %), wenn Proben mit 4 g Kochsalz/l = 0,1 mol·l^{-1} Cl-Gehalt gemessen werden. Dies entspricht etwa dem Salzgehalt einer Suppe. Im Bereich unter 0,02 mol·l^{-1} Chlorid ergeben solche Proben Fehlmessungen von bis zum dreifachen des eigentlichen Wertes.

2) Abhängigkeit vom Verhältnis As(III) / Ce(IV)

Mit zunehmendem As(III)/Ce(IV)-Verhältnis - d.h. sinkender Ce(IV)-Konzentration bei gleichgehaltener As(III)-Konzentration - nimmt die Transmission zu. Bei einer As(III)-Konzentration von 11,9 mmol·l^{-1} nimmt bei einem As(III)/Ce(IV)-Verhältnis von 26:1 die Geschwindigkeit der iodkatalysierten Reaktion zu. Man erhält dann ein ca. doppelt so großes Nutzsignal T_I-T_o = 18,5 % T wie bei den anderen untersuchten Konzentrationen (Abb. 6,7).

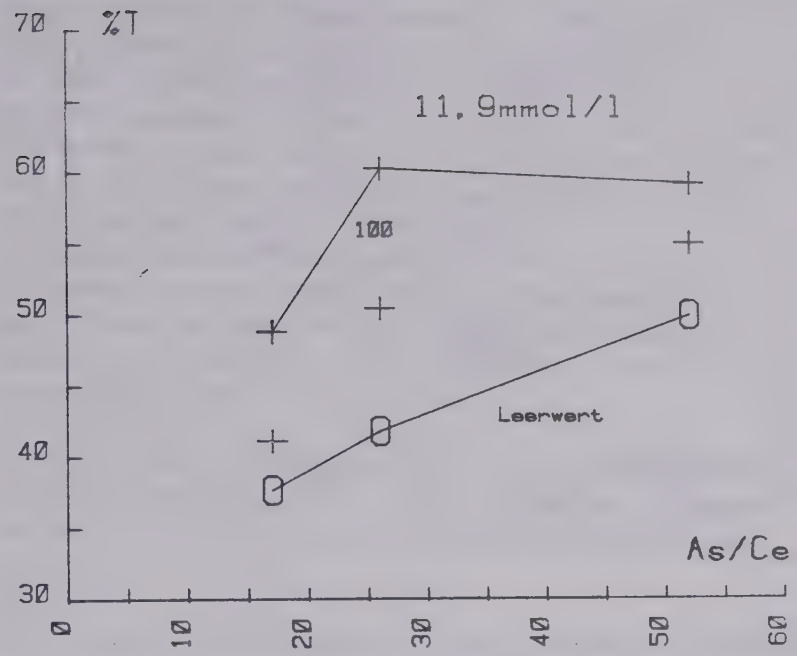


Abbildung 6: Abhängigkeit der Cer-Arsenreaktion vom Verhältnis As(III) / Ce(IV)

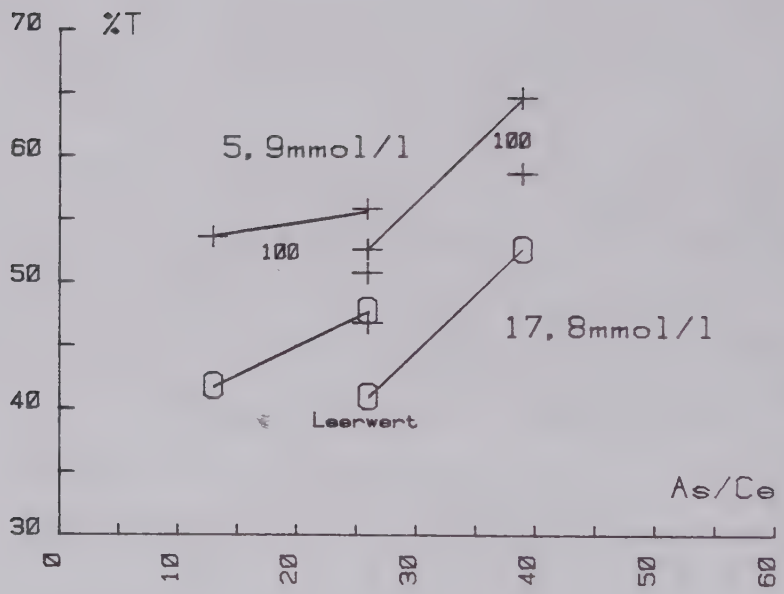


Abbildung 7: Abhängigkeit der Cer-Arsenreaktion von der As(III)-Konzentration

Abbildung 6 u. 7:

Aufgetragen ist das Verhältnis As(III)/Ce(IV) in der Reaktionslösung gegen die Ce(IV)-Transmission nach beendeter Reaktion. Abb. 6 zeigt die Kurven des 100-nmol-Iodid-Standards und des Leerwerts bei einer festen As(III)-Konzentration von 11,9 $mmol \cdot l^{-1}$ und variierter Ce(IV)-Konzentration.
Abb. 7 zeigt die entsprechenden Kurven für As(III)-Konzentrationen von 5,9 und 17,8 $mmol \cdot l^{-1}$.

Die Reaktionsbedingungen waren:

As(III): 5,9; 11,9 und 17,8 $mmol \cdot l^{-1}$; Ce(IV): 0,23; 0,46 und 0,69 $mmol \cdot l^{-1}$; Cl^-: 0,36 $mol \cdot l^{-1}$ und HNO_3: 0,085 $mol \cdot l^{-1}$.

3) Abhängigkeit von der HNO_3-Konzentration

Mit zunehmender HNO_3-Konzentration wird zunächst die iodkatalysierte Reaktion beschleunigt. Die Leerwert-Transmission bleibt gleich. In einer Reaktionslösung ohne Cl^--Zusatz wird dieser Effekt nicht beobachtet. Bei Konzentrationen über 0,085 $mol \cdot l^{-1}$ HNO_3 treten Schwankungen der Grundlinie auf, die bei einer Konzentration von 0,17 $mol \cdot l^{-1}$ HNO_3 in der Reaktionslösung höher sind als das Nutzsignal des 5-nmol-I-Standards (Abb. 8).
Solche Schwankungen treten auch auf, wenn man den Anteil an veraschter Probe in der Reaktionslösung über 50 % erhöht. Vermutlich ist die Ursache hierfür die Zunahme des Oxidationspotentials des Ce(IV), welches in einer Nebenreaktions nun auch Chlorid oxidiert.

Aus diesen Abhängigkeiten ergaben sich die Reaktionsbedingungen, die in Tab. 3 im Vergleich mit den Bedingungen des PBI- und des GLÖBELschen Verfahrens aufgeführt sind.

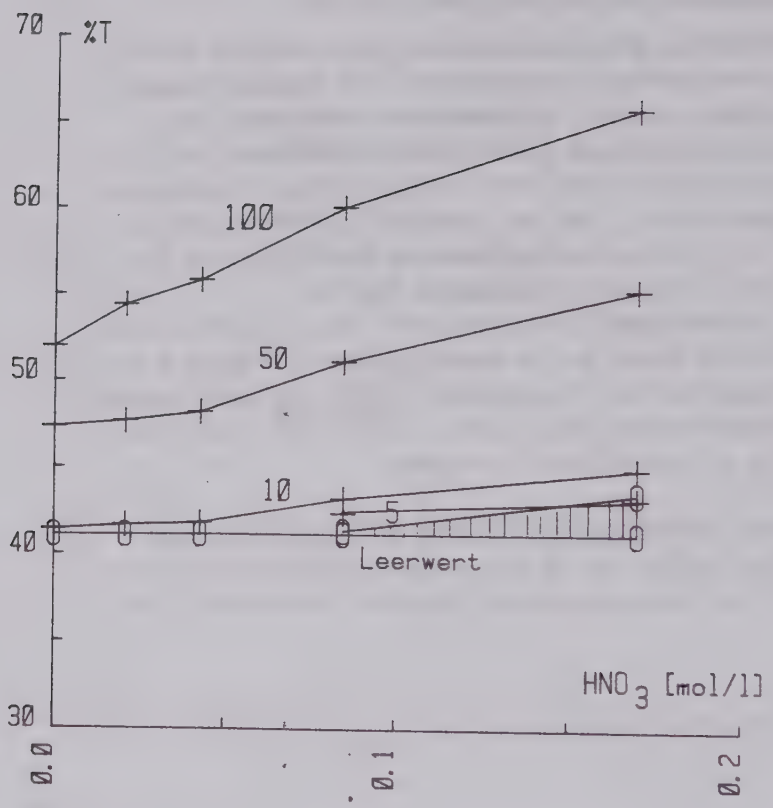


Abbildung 8: Abhängigkeit der Cer-Arsenreaktion von der Salpetersäurekonzentration

Aufgetragen ist die Ce(IV)-Transmission nach beendeter Reaktion gegen die Salpetersäurekonzentration in der Reaktionslösung. Die Kurven geben die Transmission des 100-, 50-, 10- und 5-nmol-Iodid-Standards und des Leerwerts wieder. Der schraffierte Bereich zeigt die Schwankungen der Grundlinie.

Die Reaktionsbedingungen waren:

As(III): 11,9 $mmol \cdot l^{-1}$; Ce(IV): 0,46 $mmol \cdot l^{-1}$;
Cl^-: 0,36 $mol \cdot l^{-1}$; HNO_3: 0 - 0,17 $mol \cdot l^{-1}$.

	PBI	Mod. GLÖBEL	eigene Mod.
Nachweisgrenze in der Probe:			
$nmol \cdot l^{-1}$	80	5	2
$\mu g \cdot dl^{-1}$	1	0,6	0,2
ng I/Probe	6	2,5-5	0,25
Mindestprobenmenge (ml)	0,6	6-10	1-1,5
Verdünnung der Probe in der Reaktionslösung	2,8 %	5,7 %	2,8 %
Nachweisgrenze des Iodid in der Reaktionslösung ($\mu g \cdot l^{-1}$)	0,3	0,04	0,006
Schwefelsäure ($mol \cdot l^{-1}$)	3,3	2,8	3,2
Salpetersäure ($mol \cdot l^{-1}$)	-	-	0,08
Ce(IV) ($mmol \cdot l^{-1}$)	1,8	9,8	0,46
As(III) ($mmol \cdot l^{-1}$)	37,5	52,2	11,8
As/Ce	21	5,3	25
Cl^- ($mol \cdot l^{-1}$)	0,16	0,0006	0,36
Meßgeschwindigkeit (Proben/h)	10-20	2-3	6-7
Temperatur im Thermostaten (°C)	56°	95°	42°
Inkubationszeit (min)	8	40	11
Analysenzeit (Probennahme bis Schreiberaufzeichnung)	18 min	80 min	35 min

Tabelle 3: Konzentrationen im analytischen Teil der automatischen Iodanalysatoren

Anmerkungen zu Tabelle 3:

Die Konzentrationen sind jeweils in $mol \cdot l^{-1}$ oder $mmol \cdot l^{-1}$ umgerechnet. Die Nachweisgrenze des Iodid in der Reaktionslösung ist die Iodidkonzentration in der Reaktionslösung bei einer Messung an der Nachweisgrenze. Diese Größe erlaubt einen Vergleich mit "batch"-Verfahren.
Die Mindesprobenmenge wurde wegen der vom nominellen Fördervolumen abweichenden Durchflußmengen eigens bestimmt. Die angegebene Analysenzeit beruht ebenfalls auf eigenen Beobachtungen.

2. Iodidbestimmung mit der ionenselektiven Elektrode

Die Bestimmung von Iodid direkt in Serum oder Urin ist wegen des hohen Chloridüberschusses (Chlorid : Iodid = 1 000 000 : 1) in diesen Flüssigkeiten weder direktpotentiometrisch noch durch Titration möglich. Erst nach der Abtrennung von wenigstens 99 % Chlorids durch Ionenaustauschchromatographie war die Bestimmung des Iodids mit der Iodidelektrode möglich.

3. Trennung von Iodid und organisch gebundenem Iod (iodierte Röntgenkontrastmittel)

Neben der Abtrennung von Röntgenkontrastmitteln, die sich auch durch Chromatographie auf lipophiler Matrix erreichen läßt (S.122), ist die Abtrennung des Iodids vom Chlorid notwendig, um auch mit der ionensensitiven Elektrode das Iodid bestimmen zu können. Diese Trennung ist durch Chromatographie aus Anionenaustauschern möglich. Als Konkurrenzion zum Iodid wurde Perchlorat gewählt, welches eine hohe Affinität zu stark basischen Anionenaustauschern hat und die Bestimmung im automatischen Iodanalysator nicht stört.

Bei Vorversuchen mit Servachrom-XAD 8 (reine Polystyrolmatrix) zeigte sich, daß die Röntgenkontrastmittel an die Polystyrolmatrix adsorbiert werden. Daher wurden die Säulen vor der Elution des Iodids zur Entfernung von Kontrastmittel mit 30 % Ethanol durchspült. Die Trennung von Patientenproben wurde dann mit dem im Teil C angegebenen Verfahren durchgeführt.

Dabei wird der Ionenaustauscher in der Minisäule mit konzentrierter Natriumperchlorat-Lösung in die Perchlorat-Form überführt. Nach Auftragen der Probe ist das gesamte Iodid, ein Teil des Chlorids und ein Teil des Kontrastmittels an dem Ionenaustauscher adsorbiert. Mit einer verdünnten alkoholischen Perchlorat-Lösung werden ein Großteil

des Chlorids und des Kontrastmittels sowie 1 bis 2 % des Iodids eluiert. Danach werden mit einer konzentrierteren Perchlorat-Lösung etwa 97 % des Iodids und ein Rest von 0,1 bis 1 % des Kontrastmittels eluiert.

In dieser Fraktion ließ sich das Iodid mit der ionensensitiven Elektrode oder als Gesamtiod mit dem automatischen Iodanalysator bestimmen.

Bei der Direktmessung von Urinen mit der ionensensitiven Elektrode wurde im Durchschnitt das Zehnfache der tatsächlich vorhandenen Iodidkonzentration gemessen. Die größten Abweichungen waren dabei das 25- bis 30-fache. Nach der Trennung wurde im Durchschnitt nur noch das 1,4-fache der tatsächlichen Konzentration gemessen.

4. Iodbestimmungen

Es wurden Iodbestimmungen in drei verschiedenen Matrices vorgenommen: im Normalessen der Kantine der Medizinischen Klinik, in Urinen und im Serum von Normalpersonen (Angestellte aus dem Klinikbereich) sowie von Patienten nach Einnahme iodhaltiger Medikamente oder Röntgenkontrastmittel.

4.1. Iodgehalt der Kantinenverpflegung

Es wurde der Iodgehalt von 64 Essen der Kantine der Medizinischen Klinik bestimmt. Dabei ergaben sich folgende Mittelwerte und Standardabweichungen (Tab. 4):

Frühstück: $n = 19$, $\bar{x} = 38 \pm 20$ µg
Mittagessen: $n = 26$, $\bar{x} = 118 \pm 72$ µg
Abendessen: $n = 19$, $\bar{x} = 80 \pm 79$ µg
Summe: $n = 17$, $\bar{x} = 229 \pm 128$ µg

Die Summe der Mittelwerte ist 236 µg. Ohne einen einzelnen Extremwert (mit 3,5 s Abstand vom Mittel) wird der Mittelwert 219 µg.

Aus den gemessenen 64 Normalessen der Kantine der Medizinischen Klinik ergibt sich eine durchschnittliche tägliche Iodaufnahme von etwa 220 µg Iod. Selbst bei einem Verzehr von nur 3/4 der ausgegebenen Essenportionen beträgt die tägliche Versorgung mit Iod noch 160 µg. Dies liegt noch im Bereich der von der WHO empfohlenen Iodaufnahme von 150 - 200 µg Iod/d.

	Frühstück	Mittagessen	Abendessen	Summe
01.6.1981		165		
03.6.		175		
05.6.		55		
10.6.		21		
12.6.		157		
22.6.		31		
23.6.		103		
25.6.	84	191	390	665
01.7.	28	148	70	246
02.7.	25	270	61	356
03.7.	27	84	52	163
08.3.1982	26		27	
09.3.	46		69	
15.3.	41	114	51	206
16.3.	48	85	128	261
17.3.	27	65	70	162
20.4.	20	88	31	139
21.4.	20	113	35	168
22.4.	15	36	46	97
23.4.	13	65	39	117
24.6.		270		
26.6.	56	84	78	218
30.6.	24	79	97	200
02.7.		280		
03.7.	53	41	99	193
10.8. (+)	74	114	63	251
24.8. (+)	53	138	66	257
01.9. (+)	41	105	48	194

Tabelle 4: Iodgehalt der Kantinenverpflegung der Medizinischen Klinik Tübingen

Die angegebenen Werte (µg Iod/Mahlzeit) sind jeweils die Mittelwerte aus zwei bis drei Meßwerten in unterschiedlichen Verdünnungen, die jeweils die gleiche scheinbare Ausgangskonzentration ergaben.

(+) An diesen Tagen wurde Iod in Urin und Serum von Probanden bestimmt.

4.2. Uriniod und Serumiod von Normalpersonen

47 Ganztags-Sammelurine ergaben eine Ausscheidung von 40 ± 13 µg Iod/d. Der höchste gemessene Wert war 79 µg/d, der niedrigste 13 µg/d. 218 Einzelproben, die hauptsächlich tagsüber gesammelt wurden, ergaben den Mittelwert von 37 ± 19 $\mu g \cdot l^{-1}$. Bezogen auf das Kreatinin ergaben sich Mittelwerte von 26 ± 9 µg Iod/g Kreatinin bei den Männern und 34 ± 12 µg Iod/g Kreatinin bei den Frauen. Die Verwendung der Mittelwerte der täglichen Kreatininausscheidung (46) ergab eine tägliche Iodausscheidung von 47 ± 16 µg Iod bei den Männern und 40 ± 14 µg Iod bei den Frauen.

Die geringste Schwankungsbreite der täglichen Iodausscheidung fand sich bei den aus Ganztags-Sammelurinen bestimmten Werten, hier betrug der Variationskoeffizient 17 %. Bei der Bestimmung aus Einzelproben mit Bezug auf das Kreatinin betrug der Variationskoeffizient 33 %. Die größte Schwankungsbreite der errechneten täglichen Iodausscheidung ergab sich bei der Berechnung aus Urinstichproben ohne Bezug aufs Kreatinin mit einem Variationskoeffizienten von 50 %.

Aus 48 Serumgesamtiodbestimmungen ergab sich ein Mittelwert von 5,9 ± 1,4 $\mu g \cdot dl^{-1}$. Dieser Wert liegt im Normalbereich der PBI-Werte der Klinikroutine (3,5 - 7,5 $\mu g \cdot dl^{-1}$). Der höchste Wert war 9 $\mu g \cdot dl^{-1}$, der niedrigste 2,6 $\mu g \cdot dl^{-1}$. In den Geigy-Tabellen (46) findet sich ein Mittelwert von 5,2 $\mu g \cdot dl^{-1}$ mit einem 95%-Bereich von 3,8 - 6 $\mu g \cdot dl^{-1}$. GLÖBEL (64) gibt einen Mittelwert von 8 $\mu g \cdot dl^{-1}$ in einem Bereich von 3 - 15 $\mu g \cdot dl^{-1}$ an.

Nach der Abtrennung des Iodids auf Ionenaustauscher wurde in 12 Proben ein Mittelwert von 0,3 ± 0,17 $\mu g \cdot dl^{-1}$ im Bereich von 0,1 - 0,6 $\mu g \cdot dl^{-1}$ gemessen. Dieser Wert entspricht dem in den Geigy-Tabellen (46) angegebenen Wert von 0,28 $\mu g \cdot dl^{-1}$ für anorganisches Iod im Serum mit einem Bereich von 0,01 - 0,5 $\mu g \cdot dl^{-1}$. Er ist wesentlich höher

als der von GLÖBEL angegebene Mittelwert für Iodid im Serum von 0,1 $\mu g \cdot dl^{-1}$ (Bereich: 0,01 - 6 $\mu g \cdot dl^{-1}$), aber niedriger als die an der gleichen Stelle errechenbare Differenz aus Plasmagesamtiod und Plasma-PBI von 1,3 $\mu g \cdot dl^{-1}$.

4.3. Tägliche Iodaufnahme mit der Nahrung und Iodausscheidung im Urin

An drei Tagen wurde das Iod in Urin und Serum von je neun Probanden bestimmt, die an der Kantinenverpflegung der Medizinischen Klinik teilhatten (Tab. 5). Gleichzeitig wurde der Iodgehalt der Kantinenverpflegung bestimmt.

1. Tag		
Essen:	251 µg Iod	= Iodaufnahme
Ausscheidung im Urin:	42 ± 20 µg	= 17 % der Aufnahme
Gesamtiod im Serum:	6,1 ± 3,6 $\mu g \cdot dl^{-1}$	
2. Tag		
Essen:	257 µg	= Iodaufnahme
Ausscheidung im Urin:	42 ± 18 µg	= 17 % der Aufnahme
Gesamtiod im Serum:	4,5 ± 3,4 $\mu g \cdot dl^{-1}$	
3. Tag		
Essen:	194 µg	= Iodaufnahme
Ausscheidung im Urin:	34 ± 10 µg	= 17 % der Aufnahme
Gesamtiod im Serum:	3,9 ± 2,6 $\mu g \cdot dl^{-1}$	

An allen drei Versuchstagen entsprach die Iodausscheidung mit dem Urin etwa 17 % der Iodaufnahme mit der Nahrung. Beim Vergleich der durchschnittlichen täglichen Iodaufnahme mit der durchschnittlichen Iodmenge im 24-h-Sammelurin findet sich mit (40 : 220) µg Iod/d 18 % des aufgenommenen Iods im Urin wieder.

Der Variationskoeffizient der täglichen Iodausscheidung zwischen den einzelnen Probanden betrug bei diesen Versuchen 30 - 50 %. Um trotzdem tageszeitlich bedingte Schwankungen der täglichen Iodausscheidung feststellen zu können, wurden die 132 Einzelwerte der 27 Probanden auf die jeweilige tägliche individuelle Iodausscheidung normiert, diese Werte 2stündlich von 7:00 Uhr an aufsummiert und in Abbildung 9 dargestellt.

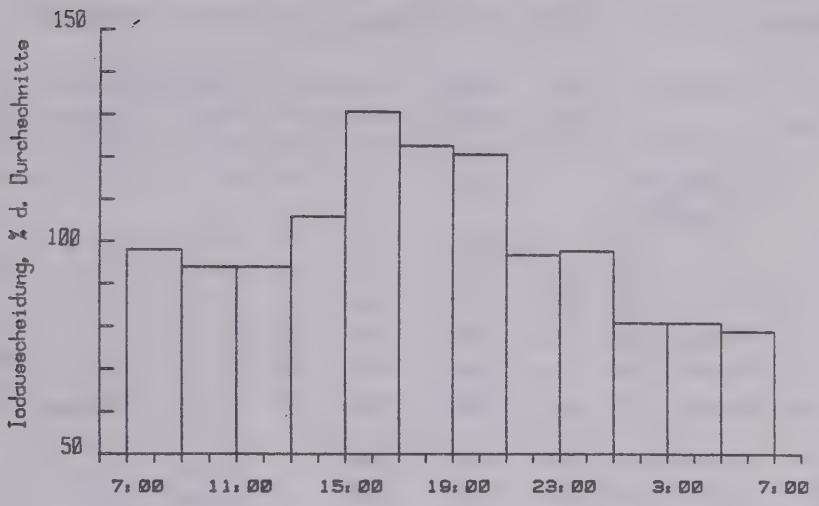


Abbildung 9: Tageszeitbedingte Schwankungen der Iodausscheidung bei Kantinenverpflegung

Bei 27 Probanden wurde die stündliche Iodausscheidung prozentual auf 1/24 der jeweiligen täglichen Iodausscheidung bezogen. Diese Werte wurden 2stündlich gemittelt und gegen die Uhrzeit aufgetragen.

Im Zeitraum von etwa 12:00 Uhr bis 20:00 Uhr ist die stündliche Iodausscheidung auf etwa 120 % erhöht. In der Nacht fällt sie auf etwa 80 % ab. Vormittags beträgt sie etwa 95 % der aus der täglichen Iodausscheidung berechneten stündlichen Iodausscheidung.

Der Hauptanteil der täglichen Iodzufuhr erfolgt mit dem Mittagessen. Anscheinend wird das Iodid anschließend sofort ausgeschieden.

Tabelle 5: Tägliche Iodausscheidung bei Kantinenverpflegung

Pat./ Probe	Uhrzeit	Vol. (ml)	Kreat. ($g \cdot l^{-1}$)	Uriniod ($nmol \cdot l^{-1}$)	Iodausscheidung ($\mu g \cdot h^{-1}$)	($\mu g/d$)
	1. Versuch 10.8.1982					
H 1	7:00-11:30	90	1,2	230	0,58	
H 2	11:30-15:00	120	0,58	89	0,39	
H 3	15:00-17:00	120	0,56	121	0,92	
H 4	17:00-20:00	120	1,86	317	1,6	22,9
H 5	20:00- 6:00	440	1,22	219	1,22	(0,95x24)
Dr 1	7:30-13:15	365	0,72	380	3,1	
Dr 2	13:15-21:00	350	1,26	683	3,9	
Dr 3	21:00- 3:00	460	0,66	223	2,17	67,0
Dr 4	3:00- 7:00	200	0,7	236	1,5	(2,8x24)
He 1	7:00-18:15	430	2,22	478	2,3	54,18
He 2	18:15- 6:00	670	1,72	330	2,4	(2,3x24)
Ga 1	7:00-17:00	380	1,5	631	3,0	
Ga 2	17:00-20:30	300	0,82	399	4,3	
Ga 3	20:30-23:00	250	0,66	324	4,1	72,2
Ga 4	23:00- 7:00	240	1,5	533	2,0	(3,0x24)

Fortsetzung zu Tabelle 5

Pat./ Probe	Uhrzeit	Vol. (ml)	Kreat. ($g \cdot l^{-1}$)	Uriniod ($nmol \cdot l^{-1}$)	Iodausscheidung ($\mu g \cdot h^{-1}$)	($\mu g/d$)
Ob 1	7:00-12:20	250	1,06	242	1,4	
Ob 2	12:20-19:00	480	1,2	257	2,3	35,1
Ob 3	19:00- 7:00	250	1,5	370	0,97	(1,5x24)
Ge 1	7:00-10:50	280	0,64	82	0,76	
Ge 2	10:50-20:25	350	1,42	181	0,84	12,6
Ge 3	20:25- 7:00	130	0,82	101	0,16	(0,53x24)
Se 1	7:00-12:00	240	1,22	294	1,8	
Se 2	12:00-17:15	180	1,96	508	2,2	
Se 3	17:15-22:30	200	1,84	502	2,4	43,9
Se 4	22:30- 6:15	120	3,0	695	1,4	(1,8x24)
Pr 1	7:00-13:30	250	0,98	201	0,98	29,1
Pr 2	13:30- 7:00	1250	0,64	143	1,3	(1,2x24)
Du 1	7:00-13:15	185	1,72	408	1,5	
Du 2	13:15-22:00	390	1,74	432	2,4	42,1
Du 3	22:00- 4:30	180	2,24	485	1,7	(1,75x24)
	2. Versuch 24.8.1982					
Hr 1	7:00-11:30	330	1,3	238	2,2	
Hr 2	11:30-21:15	550	1,72	328	2,3	45,4
Hr 3	21:15- 6:30	500	1,2	198	1,4	(1,9x24)
Re 1	7:00-12:30	300	0,84	267	1,8	
Re 2	12:00-16:30	300	1,38	353	3,4	
Re 3	16:30-17:30	100	1,32	354	4,5	
Re 4	17:30-24:00	500	0,78	236	2,3	54,7
Re 5	24:00- 7:00	500	0,72	183	1,7	(2,3x24)

Fortsetzung zu Tabelle 5

Pat./ Probe	Uhrzeit	Vol. (ml)	Kreat. ($g \cdot l^{-1}$)	Uriniod ($nmol \cdot l^{-1}$)	Iodausscheidung ($\mu g \cdot h^{-1}$)	($\mu g/d$)
Rö 1	7:00-11:30	100	1,92	612	1,7	
Rö 2	11:30-16:30	100	2,02	474	1,2	
Rö 3	16:30-18:40	100	0,92	234	1,4	
Rö 4	18:40-21:40	100	1,04	402	1,7	33,9
Rö 5	21:40- 7:00	200	1,58	474	1,3	(1,4x24)
Schw1	7:00-12:00	100	1,28	338	0,86	
Schw2	12:00-15:00	150	1,42	292	1,8	
Schw3	15:00-18:30	150	1,54	323	1,8	
Schw4	18:30- 1:00	350	0,9	237	1,6	31,0
Schw5	1:00- 7:00	100	1,76	352	0,75	(1,3x24)
Ka 1	7:00-12:45	250	1,44	385	2,1	
Ka 2	12:45-17:00	250	1,16	241	1,8	
Ka 3	17:00- 0:30	400	0,86	217	1,5	45,5
Ka 4	0:30- 6:45	600	0,86	189	2,3	(1,9x24)
Mi 1	7:00-13:45	450	0,72	142	1,2	
Mi 2	13:45-16:30	300	0,86	162	2,2	
Mi 3	16:30-19:30	350	0,64	160	2,4	
Mi 4	19:30-22:45	500	0,46	122	2,4	
Mi 5	22:45- 0:30	400	0,36	114	3,3	44,4
Mi 6	0:30- 6:30	250	1,48	299	1,6	(1,8x24)
La 1	7:00-12:00	160	1,76	188	0,76	
La 2	12:00-16:30	150	1,74	196	0,83	
La 3	16:30-23:00	200	2,2	184	0,72	13,6
La 4	23:00- 8:00	100	3	106	0,15	(0,56x24)
Gu 1	7:00-12:30	200	2,12	441	2,0	
Gu 2	12:30-17:15	250	1,9	438	2,9	
Gu 3	17:15-23:45	120	3	712	1,7	58,5
Gu 4	23:45- 7:15	300	2,3	592	3,0	(2,4x24)

Fortsetzung zu Tabelle 5

Pat./ Probe	Uhrzeit	Vol. (ml)	Kreat. ($g \cdot l^{-1}$)	Uriniod ($nmol \cdot l^{-1}$)	Iodausscheidung ($\mu g \cdot h^{-1}$)	($\mu g/d$)
Gr 1	7:00-11:00	300	0,6	108	1,0	
Gr 2	11:00-12:15	200	0,54	110	2,2	
Gr 3	12:15-15:30	300	0,7	173	2,0	
Gr 4	15:30-18:30	300	0,62	153	1,94	
Gr 5	18:30-22:30	200	0,72	138	0,7	31,8
Gr 6	23:30- 7:30	300	1,4	235	1,1	(1,3x24)
	3. Versuch 1.9.1982					
Lu 1	7:45-11:45	400	0,46	99	1,3	
Lu 2	11:45-16:15	150	1,22	308	1,3	
Lu 3	16:15-18:15	200	0,42	103	1,3	
Lu 4	18:15-21:15	430	0,34	94	1,7	
Lu 5	21:15-22:30	260	0,24	76	2,0	31,1
Lu 6	22:30- 7:15	220	1,74	356	1,1	(1,3x24)
Schm1	7:00-13:45	220	1,73	581	2,4	
Schm2	13:45-14:45	120	0,56	212	3,2	
Schm3	14:45-17:15	70	1,64	601	2,1	
Schm4	17:15-18:20	60	1,04	351	2,5	
Schm5	18:20-22:30	240	1,02	299	2,1	49,3
Schm6	22:30- 6:30	320	1,02	314	1,6	(2,1x24)
Schä1	7:00-15:45	300	1,08	270	1,2	
Schä2	15:45-18:40	180	0,66	160	1,2	
Schä3	18:40-22:00	280	0,3	59	0,63	20,8
Schä4	22:00- 5:00	190	1,42	198	0,68	(0,87x24)
Sche1	7:00-11:00	200	1,26	263	1,7	
Sche2	11:00-15:45	150	1,38	333	1,3	
Sche3	15:45-19:45	250	1,08	312	2,5	40,0
Sche4	19:45- 7:15	390	1,72	344	1,5	(0,88x24)

Fortsetzung zu Tabelle 5

Pat./ Probe	Uhrzeit	Vol. (ml)	Kreat. ($g \cdot l^{-1}$)	Uriniod ($nmol \cdot l^{-1}$)	Iodausscheidung ($\mu g \cdot l^{-1}$)	($\mu g/d$)
Te 1	7:00-13:25	100	1,18	304	0,6	
Te 2	13:25-14:15	250	0,30	107	4,1	
Te 3	14:15-14:40	200	0,12	56	3,4	
Te 4	14:40-16:00	80	0,92	210	1,6	
Te 5	16:00-17:00	140	0,48	133	2,4	
Te 6	17:00-18:00	160	0,4	108	2,2	
Te 7	18:00-18:30	150	0,16	52	2,0	
Te 8	18:30-19:00	180	0,1	46	2,1	
Te 9	19:00-19:30	120	0,18	37	1,1	
Te 10	19:30-21:30	210	0,74	139	1,9	29,1
Te 11	21:30- 7:00	160	2,46	366	0,8	(1,2x24)
Ra 1	5:00- 8:30	70	1,48	331	0,84	
Ra 2	8:30-13:30	200	1,02	121	0,61	
Ra 3	13:30-15:00	150	1,38	196	1,9	
Ra 4	15:00-17:00	410	0,52	85	2,2	
Ra 5	17:00-20:00	410	0,6	82	1,4	34,7
Ra 6	20:00- 7:00	600	2,08	180	1,2	(1,4x24)
Ba 1	7:00-10:00	100	1,6	311	1,3	
Ba 2	10:00-14:50	150	1,04	267	1,1	
Ba 3	14:50-18:10	130	0,64	206	1,0	
Ba 4	18:10-20:00	260	0,34	71	1,3	22,9
Ba 5	20:00- 2:00	250	1,26	257	1,4	(0,96x24)
Kr 1	7:00- 9:30	150	3,76	145	1,1	
Kr 2	9:30-11:00	100	0,82	127	1,1	
Kr 3	11:00-12:30	200	0,52	116	2,0	
Kr 4	12:30-14:50	250	0,62	148	2,0	
Kr 5	14:50-16:30	400	0,34	127	3,9	
Kr 6	16:30-19:15	290	0,6	127	1,7	
Kr 7	19:15-23:00	250	0,98	190	1,6	36,8
Kr 8	23:00- 7:30	320	1,2	183	0,87	(1,5x24)

Fortsetzung zu Tabelle 5

Pat./ Probe	Uhrzeit	Vol. (ml)	Kreat. ($g \cdot l^{-1}$)	Uriniod ($nmol \cdot l^{-1}$)	Iodausscheidung ($\mu g \cdot h^{-1}$)	($\mu g/d$)
Ki 1	7:00-10:30	200	1,32	160	1,2	
Ki 2	10:30-13:25	170	1,34	161	1,2	
Ki 3	13:25-16:10	200	1,24	160	1,5	
Ki 4	16:10-18:35	130	1,46	212	1,4	
Ki 5	18:35-22:10	200	1,56	249	1,8	
Ki 6	22:10- 4:50	220	2,22	404	1,7	36,6
Ki 7	4:50- 7:50	100	2,32	306	1,3	(1,5x24)

In der Tabelle sind die Uhrzeit, das Volumen (ml), die Kreatin- ($g \cdot l^{-1}$) und die Iodkonzentration der einzelnen Urinproben aufgeführt. In den letzten Spalten ist die daraus errechnete stündliche und tägliche Iodausscheidung ($\mu g \cdot h^{-1}$) bzw. ($\mu g/d$) angegeben. In der letzten Spalte steht in Klammern eine aus der täglichen Iodausscheidung errechnete durchschnittliche stündliche Iodausscheidung, die der Vergleichswert für die Abbildung 9 ist.

4.4. Schilddrüsenblockade durch Iodid

Zur Frage nach der für eine Blockade der Schilddrüse notwendigen Dosis Iodid unternahm von 1981 bis 1983 ein 59 Jahre alter Proband vier Selbstversuche mit Na ^{123}I unter gleichzeitiger Einnahme unterschiedlicher Dosen ^{127}I. Es wurde die Radioiodspeicherung in der Schilddrüse, die Konzentration von ^{127}I und ^{123}I im Serum und Speichel sowie die Ausscheidung des Iods im Urin bestimmt.

Im ersten Versuch wurden diese Werte nach Einnahme von 300 µCi (11 MBq) ^{123}I bestimmt (Abb.: 10-14, Tab.: 6-7).

In zweiten Versuch wurden 120 µCi (4,4 MBq) ^{123}I zusammen mit 6,54 mg Kaliumiodid (entspr. 5 mg Iod) eingenommen. (Abb.: 15-19, Tab.: 8,9)

Im dritten Versuch wurden 300 µCi (11MBq) ^{123}I zusammen mit 131 mg Kaliumiodid (entspr. 100 mg Iod) eingenommen. Weitere 100 mg Ioddosen wurden nach 7 h, 13 h, 24 h, 31 h, 37 h, 48 h, 55 h und 72 (jeweils 9:00, 16:00 und 22:00 Uhr) eingenommen (Abb.: 20-24, Tab.: 10,11).

Im vierten Versuch (Mai 1983) wurden 100 mg Iod als Kaliumiodid erst 13 h nach der Einnahme von 200 µCi (7,4 MBq) ^{123}I eingenommen. Weitere Dosen Kaliumiodid (jeweils 100 mg Iod) folgten 17 h, 27 h, 36 h, 45 h und 53 h nach der Radioiodeinnahme (Abb.: 25-26, Tab.: 12,13).

An die Meßwerte der Iodausscheidung im Urin und an die Iodkonzentration im Serum wurden jeweils in Abhängigkeit von der Zeit Exponentialkurven angepaßt.

Zum Versuch I:

Die mittlere Iodausscheidung im Urin betrug in diesem Kontroll-Versuch 2,2 $\mu g \cdot h^{-1}$ (Abb.: 14) . Dies entspricht einer Ausscheidung von 53 µg Iod/d.

Die Halbwertszeiten des Radioiodschwundes in Urin und Serum waren mit 4,2 h (Urin, Abb.: 11) und 3,8 h (Serum, Abb.: 12) annähernd gleich. Nach 24 h waren etwa 50 % des Standards an Radioiod ausgeschieden (Abb.: 13). In der Schilddrüse wurden zu diesem Zeitpunkt 77 % des Standards gemessen (Abb.: 10). Die Diskrepanz dieser beiden Werte beruht vermutlich auf einem Fehler beim Ansatz der Standards für die Bohrlochmessungen (vermutlich 2-ml-Standard statt 4-ml-Standard gemessen).

Zum Versuch II:

Im Urin nahm die pro Zeiteinheit ausgeschiedene Dosis Radioiod mit einer Halbwertszeit von etwa 7 h ab (Abb.: 16). Die Halbwertszeit des Schwundes von ^{123}I aus dem Serum war mit etwa 4 h annähernd gleich wie im Versuch I geblieben (Abb.: 17). Der Unterschied dieser Halbwertszeiten im Urin und Serum von Versuch II läßt sich erklären mit einem Einströmen von Iodid aus dem Serum in extravaskuläre Räume, aus denen es langsamer ausgeschieden wird.

Im Einklang damit steht der Verlauf der stündlichen ^{127}Iod-Ausscheidung im Urin (Abb.: 19): In den ersten 24 h wurde das ^{127}Iodid wir das Radioiodid mit einer Halbwertszeit von 7 h ausgeschieden. Dies entspricht einer ausgeschiedenen Menge von etwa 3,9 mg Iodid. Dann erschien ein zusätzlicher Anstieg des Iodid-Effluxes mit einer Halbwertszeit von etwa 13 h, der 48 h nach der Iodideinnahme ein Maximum erreichte und dann wieder abnahm. Die höchste Flußrate belief sich dabei auf 40 $\mu g \cdot h^{-1}$. Diese zusätzlich zu den 3,9 mg ausgeschiedene Menge betrug etwa 0,9 mg Iodid. Insgesamt wurden also in den 72 h des beobachteten Zeitraumes etwa 4,8 mg ausgeschieden.

Vom ^{123}Iodid wurden in 48 h (Abb.: 16) etwa 69% ausgeschieden, nach der kumulativen Darstellung in Abb. 18 wären es nur etwa 40%. Die fehlende Übereinstimmung der beiden Darstellungen dürfte auf Ungenauigkeiten beim Sammeln des Urins zurückzuführen sein, die sich bei der Darstellung nach Abb. 18 besonders stark auswirken. Als Speicherwert der Schilddrüse wurden nach 48 h 32% gemessen (Abb.: 15).

Zum Versuch III:

Die ^{123}Iodspeicherung in der Schilddrüse hatte nach 4 h mit 6,4 % ihren höchsten Wert erreicht. Sie fiel dann auf einen Speicherwert von 0,2 % nach 48 h (Abb.: 20) ab. Während die Halbwertszeiten des Schwundes von Radioiod aus

dem Serum wie bei den vorhergehenden Versuchen etwa 4 h beträgt (Abb.: 22), stieg die Halbwertszeit der Ausscheidung mit dem Urin weiterhin etwas an auf etwa 8 h (Abb.: 21). Insgesamt wurden in 48 h über 85 % der eingenommenen Dosis ^{123}I im Urin ausgeschieden (Abb.: 23). Im Verlauf der ^{127}Iodidausscheidung im Urin (Abb.: 24) erschienen nach 4 h ein kleiner Gipfel und nach 18 h und 48 h zwei große Maxima. Unter der ersten Dosis Iodid sank die Iodidausscheidung nach einem raschen Anstieg etwa ab der 6. Stunde schnell wieder ab. Nach der gesamten ersten Einnahmeperiode (1. Tag 8:00 - 22:00, 300 mg Iodid) dauerte es etwa 18 h, bis die Iodidausscheidungsrate wieder abnahm. Bis dahin waren etwa 160 mg Iodid ausgeschieden. Das Maximum folgte 7 h nach der letzten Einnahme.

Am zweiten Tag des Versuchs wurden wieder 3 x 100 mg Iodid eingenommen (9:00, 16:00 und 22:00 Uhr). Das Maximum in der Iodidausscheidungskurve ist 12 h später zu sehen. Am dritten Versuchstag (9:00 und 16:00 Uhr) und am vierten Tag (9:00 Uhr) nahm der Proband nochmals 100-mg-Portionen Iodid ein. In der Ausscheidungskurve lassen sich - vielleicht auch wegen der längeren Sammelperioden - keine Maxima mehr erkennen. Nach der letzten Iodideinnahme fiel die Kurve mit einer Halbwertszeit von etwa 20 bis 28 h ab.

Zum Versuch IV:

Die Radioiodspeicherung in der Schilddrüse betrug von der ersten ^{127}Iodideinnahme (erstmals nach 13 h: 131 mg KI) an gleichbleibend etwa 33% der eingenommenen Dosis. In der ^{127}Iodidausscheidungskurve (Abb.: 26) sind wieder ausgeprägte Maxima zu erkennen. Das erste Maximum folgte 2 h nach der ersten Kaliumiodideinnahme, die weiteren Maxima folgten jeweils etwa 6 h nach den ^{127}Iodideinnahmen.

In der Radioiodidausscheidungskurve (Abb.: 25) sind drei Maxima zu erkennen, nach denen die Kurve jeweils mit längerer Halbwertszeit abfällt. In den ersten 12 h - ohne

Einnahme von ^{127}Iodid - wurden etwa 37 % des eingenommenen ^{123}Iodid mit einer Halbwertszeit von etwa 4 h ausgeschieden. In diesem Abschnitt entspricht der Verlauf dem ersten Versuch.

Nach 13 h folgte die erste Einnahme von ^{127}Iodid und damit ein erster Anstieg der Ausscheidung von ^{123}Iodid. Danach fiel die Kurve mit einer Halbwertszeit von etwa 5 h. Vermutlich tritt hier das Radioiodid aus den Blutgefäßen in den extravaskulären Raum über. Der zweiten ^{127}Iodideinnahme (17 h nach Radioiodeinnahme) folgte ein weiteres kleines Maximum, welches wohl durch die weitere Verdünnung des Radioiods in den Blutgefäßen verursacht ist. 6 h nach dieser zweiten Dosis ^{127}Iodid folgte - parallel zur ^{127}Iodidkurve - in der Radioiodidausscheidungskurve ein weiteres Maximum, nach welchem die Kurve mit einer Halbwertszeit von etwa 7 h abfiel. Hier strömt wohl (entsprechend dem Verlauf der ^{127}Iodidausscheidung im Versuch II, Abb. 19) Radioiodid aus den extravaskulären Iodidspeichern aus. Etwa 6 h nach der dritten ^{127}Iodideinnahme ist ein weiteres schwaches Maximum zu erkennen. Danach fiel die Kurve mit einer Halbwertszeit von etwa 10 h kontinuierlich ab.

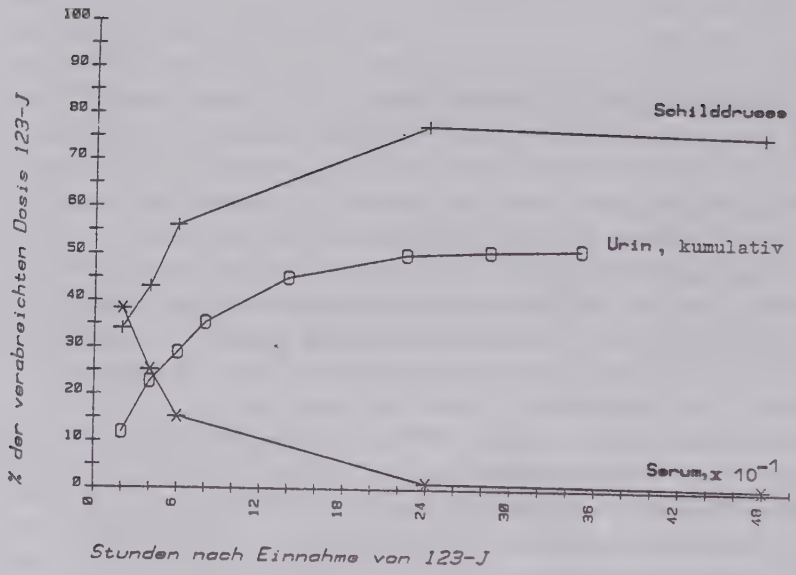


Abbildung 10: Speicherung und Ausscheidung von ^{123}Iodid im ersten Versuch (Kontrollversuch)

Aufgetragen sind die Speicherung von ^{123}Iodid in der Schilddrüse, die gesamte mit dem Urin ausgeschiedene Menge ^{123}Iodid und das im Liter Serum enthaltende ^{123}Iodid (der besseren Übersichtlichkeit wegen als 10faches); alle Größen als % der eingenommenen Dosis.

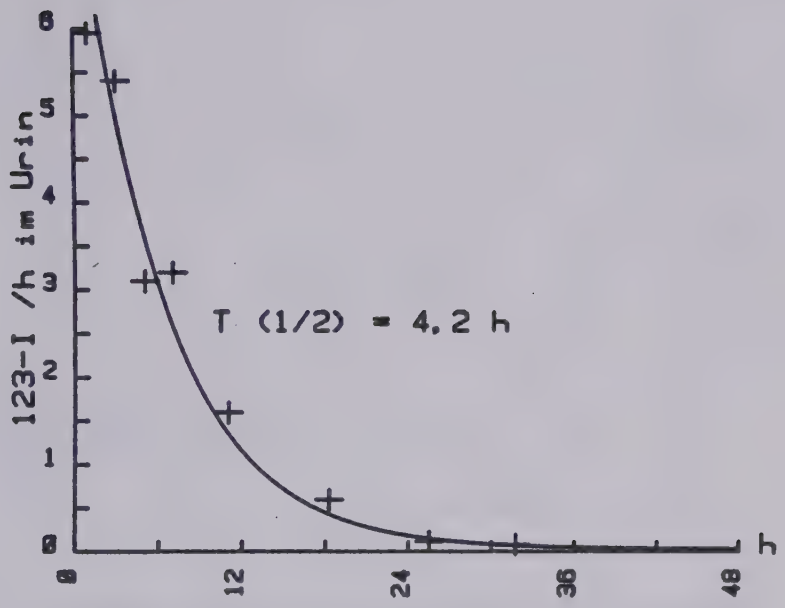


Abbildung 11: Stündliche Radioiodausscheidung im Urin (Versuch I)

Aufgetragen ist die pro Stunde ausgeschiedene Menge ^{123}Iodid (als % der eingenommenen Dosis) gegen die Zeit seit Einnahme des Radioiods. Es wurde eine Exponentialfunktion angepaßt.

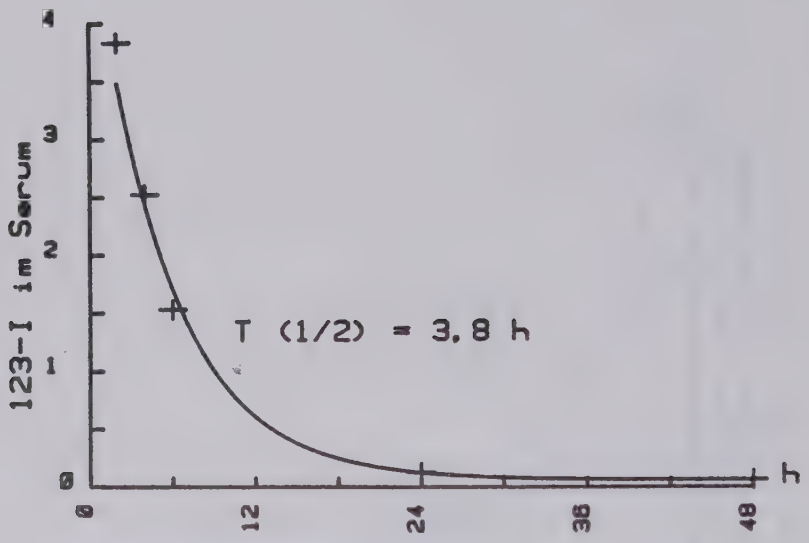


Abbildung 12: ^{123}I-Konzentration im Serum (Versuch I)

Aufgetragen ist die ^{123}I-Konzentration im Serum als % der eingenommenen Dosis/l Serum gegen die Zeit nach Einnahme des Radioiods An die Punkte wurde eine Exponentialkurve angepaßt.

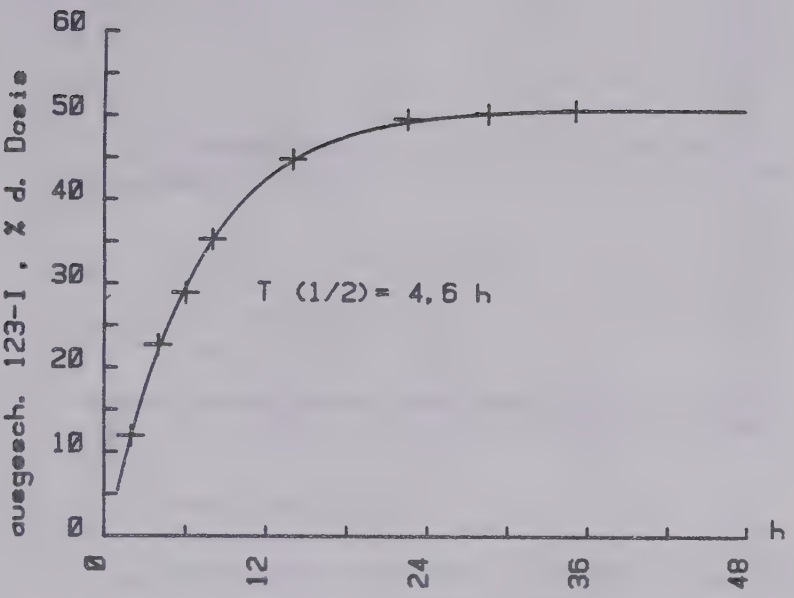


Abbildung 13: Kumulativ ausgeschiedenes ^{123}Iodid im Urin (Versuch I)

Aufgetragen ist die gesamte mit dem Urin ausgeschiedene Menge ^{123}Iodid als % der eingenommenen Dosis gegen die Zeit seit Einnahme des Radioiodids.

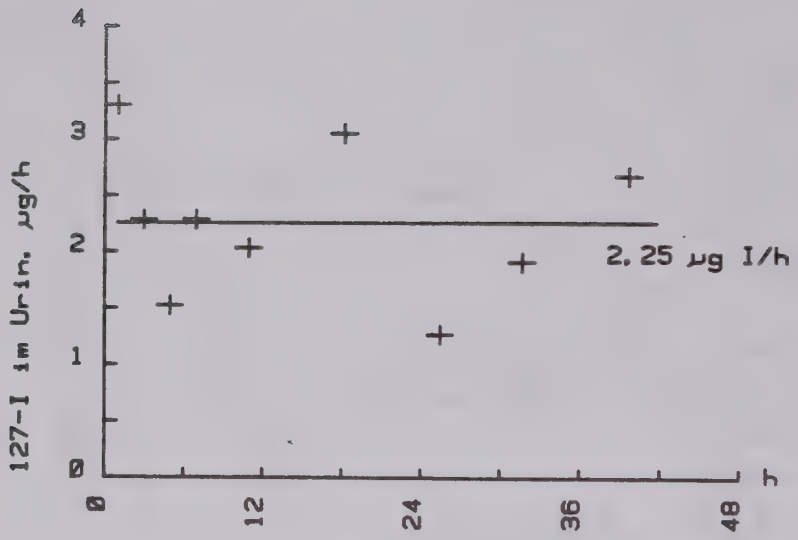


Abbildung 14: Stündlich mit dem Urin ausgeschiedenes ^{127}Iodid (Versuch I)

Aufgetragen ist die pro Stunde ausgeschiedene Menge ^{127}Iodid als µg I/h gegen die Zeit nach Einnahme des Radioiodid. Die horizontale Gerade bei 2,25 µg/h gibt den Mittelwert an. Die Schwankungen sind wohl einer circadianen Rhythmik zuzuschreiben (vgl. S. 63 Abb. 9).

Zeit nach Einnahme	Speicherung in der Schilddrüse	^{123}I im Serum (% $D \cdot l^{-1}$)	^{123}I im Speichel (% $D \cdot l^{-1}$)
2 h	34 %	3,83	270
4 h	43 %	2,52	60
6 h	56 %	1,53	
24 h	77 %	1,25	
48 h	75 %	0,06	

Tabelle 6: Radioiod in Schilddrüse, Serum und Speichel nach dem ersten Versuch.

Alle Meßwerte sind als % der eingenommenen Dosis angegeben.

Versuchsbedingungen:
Einnahme von 300 µCi ^{123}I morgens 7:55 Uhr per os (männl. Proband, 59 Jahre)

Zeit nach Einnahme (h)	Aktivität im Urin (% D·l^{-1})	Volumen (ml)	ausgeschiedene Dosis (% D)	stündl. ausgesch. Dosis (% D·l^{-1})	Iodid (µg·l^{-1})	stündl.ausgesch. Iodid (µg·h^{-1})
2	92	130	11,9	5,9	51	3,3
4	87	125	10,8	5,4	37	2,3
6	83	75	6,2	3,1	41	1,5
8	40	160	6,4	3,2	29	2,3
14	28	345	9,6	1,6	34	2,0
22,5	9,9	500	4,9	0,6	52	3,0
28,5	3,6	205	0,74	0,12	37	1,3
35	1,5	375	0,5	0,08	33	1,9
44,5	-	1120	-	-	23	2,7

Tabelle 7: Radioiod- und Iodid-Ausscheidung im Urin nach dem ersten Versuch.

Als Zeit ist jeweils das Ende einer Sammelperiode angegeben. Die Meßwerte des ^{123}I sind stets auf die eingenommene Dosis bezogen. Die ^{127}I-Bestimmung erfolgte katalytisch in einem automatischen Iodanalysator.

Versuchsbedingungen: Einnahme von 300 µCi (11 MBq) ^{123}I morgens 7:55 Uhr per os (männl. Proband, 59 Jahre)

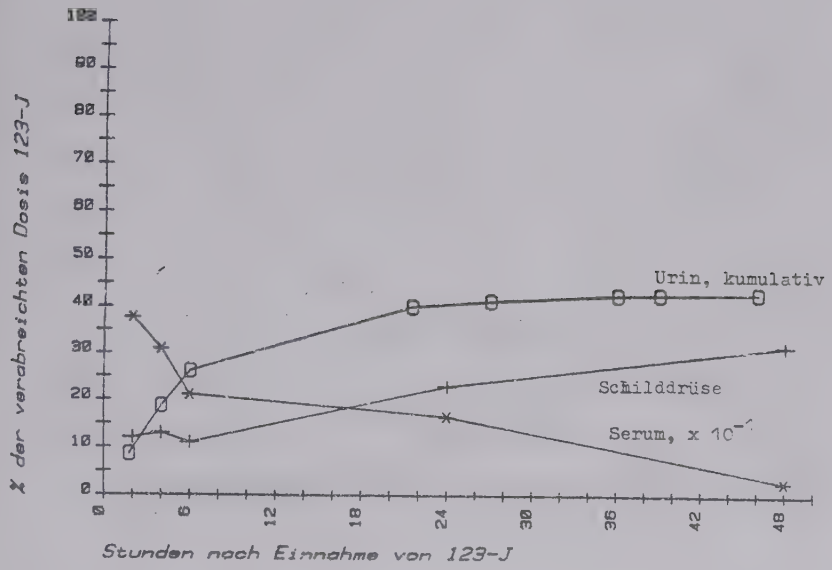


Abbildung 15: Speicherung und Ausscheidung von ^{123}Iodid (Versuch II) nach einmaliger Einnahme von 5 mg K^{127}I

Aufgetragen sind die Speicherung von ^{123}Iodid in der Schilddrüse, die gesamte mit dem Urin ausgeschiedene Menge ^{123}Iodid und das im Serum enthaltene ^{123}I (als 10-faches der % d. Dosis/l Serum); alle Größen als % der eingenommenen Dosis.

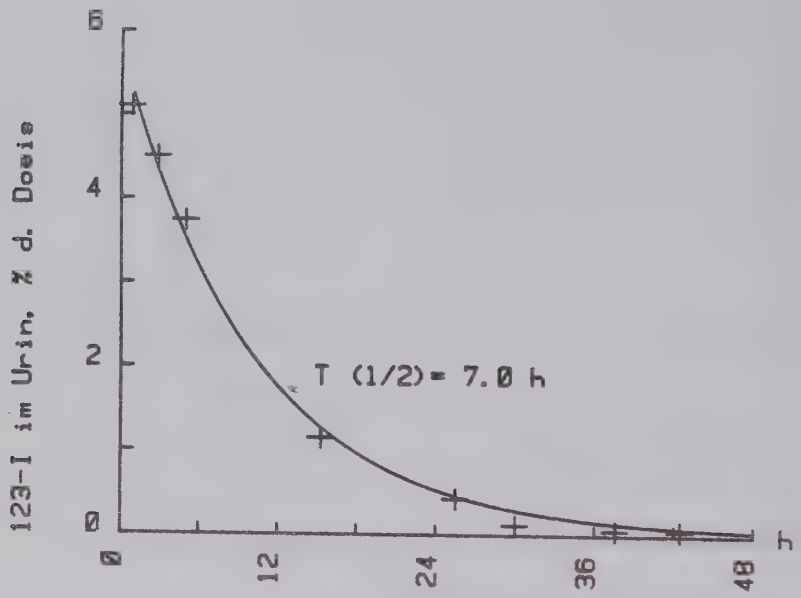


Abbildung 16: Stündliche Radioiodausscheidung im Urin (Versuch II)

Es ist die stündlich ausgeschiedene Menge ^{123}Iodid einer Harnportion (als % der eingenommenen Dosis) gegen die seit Einnahme des Radioiods verstrichene Zeit aufgetragen. Durch die Meßpunkte wurde eine Kurve $f(x) = a + b \exp(-cx)$ gelegt. Dabei ist $T(1/2) = -\ln 2/c$ gegenüber dem ersten Versuch deutlich verlängert. Im Zeitraum von 6-10 h nach Versuchsbeginn wurden zwei Harnportionen nicht gesammelt. Nach 36 h waren wegen der kurzen Halbwertszeit des ^{123}I (13,2 h) keine genauen Messungen mehr möglich. In der ^{127}Iodidausscheidungskurve finden sich nach 48 h noch erhebliche Schwankungen.

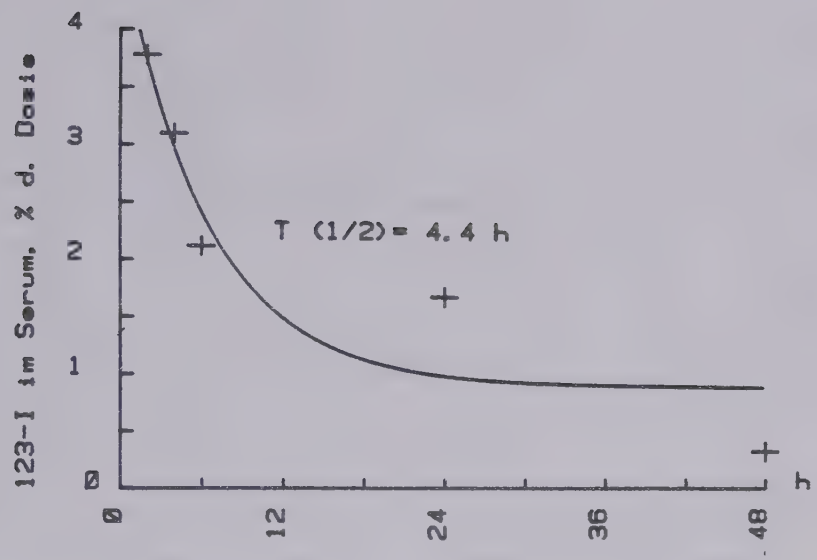


Abbildung 17: ^{123}I-Konzentration im Serum (Versuch II)

Die ^{123}Iodid-Konzentration im Serum ist als % der eingenommenen Dosis/l Serum gegen die seit der Einnahme verstrichene Zeit aufgetragen. Es wurde eine Funktion $f(x) = a + b \exp(-cx)$ angepaßt. Wegen des einen herausfallenden Punktes (1,7 %/24 h) eine Funktion $u(x) = f(x) + d \exp(-ex^2)$ mit zwei Halbwertszeiten (4 h und 12 h) anzupassen, schien nicht gerechtfertigt.

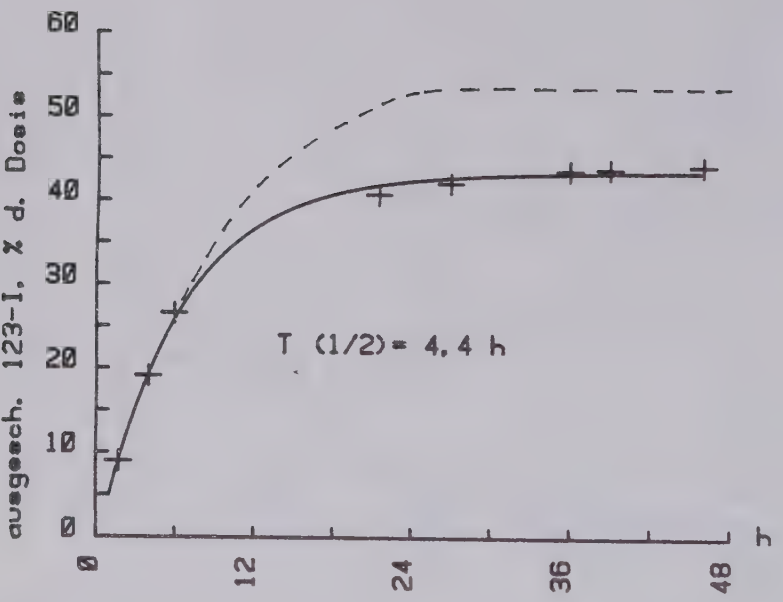


Abbildung 18: Ausgeschiedenes ^{123}Iodid im Urin (Versuch III)

Aufgetragen ist die Summe der bis zu einem Zeitpunkt mit dem Urin ausgeschiedenen Menge Radioiodid gegen die seit der Einnahme verstrichene Zeit. Gestrichelt eingezeichnet ist die Kurve, die sich ergibt, wenn für die fehlenden Urinportionen interpolierte Werte aus Abb. 16 eingesetzt werden. Dann verlängert sich auch die Halbwertszeit der Kurve auf etwa 7 h in Übereinstimmung mit den Abbildungen 16 und 19.

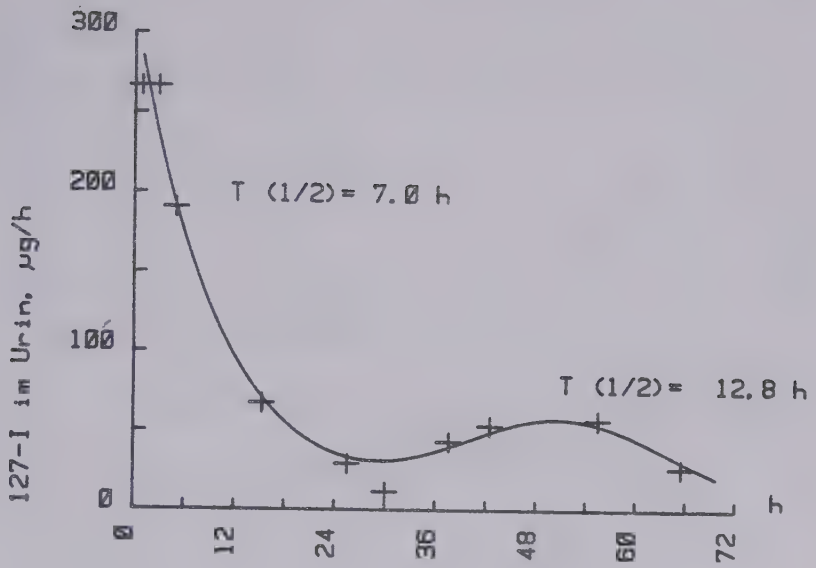


Abbildung 19: Stündlich mit dem Urin ausgeschiedenes ^{127} Iodid (Versuch II)

Es ist die stündlich ausgeschiedene Menge ^{127}Iodid als µgI/h gegen die nach der Iodideinnahme verstrichene Zeit aufgetragen. Im zweiten Abschnitt der Kurve ist deutlich eine aufgesetzte Gauss-Kurve zu sehen, die wohl dem Nachströmen von Iodid aus extravaskulären Iodidspeichern entspricht. Entsprechend wurde eine Funktion $f(x) = a + b \exp(-cx) + d \exp(-ex^2)$ angepaßt.

Zeit nach Einnahme (h)	Speicherung in der Schilddrüse (h)	^{123}I im Serum (% $D \cdot l^{-1}$)	^{123}I im Speichel (% $D \cdot l^{-1}$)
2	12	3,8	189
4	13	3,1	299
6	11	2,1	126
24	23	1,7	96
48	32	0,33	

Tabelle 8: Radioiod in Schilddrüse, Serum und Speichel nach dem zweiten Versuch.
Alle Meßwerte sind als % der eingenommenen Dosis angegeben.

Versuchsbedingungen: Der männliche Proband nahm um 9:05 Uhr 120 µCi (4,4 MBq) ^{123}I und gleichzeitig 6,54 mg Kaliumiodid (entspr. 5 mg Iod) ein.

Zeit nach Einnahme (h)	Aktivität im Urin (% D·l^{-1})	Volumen (ml)	ausgeschiedene Dosis (% D)	stündl. ausgesch. Dosis (% D/h)	Iodid (mg·l^{-1})	stündl.ausgesch. Iodid (µg·h^{-1})
1,75	48	224	9,0	5,1	2,0	270
4	37	328	10,1	4,5	1,8	270
6	37	244	7,5	3,7	1,6	190
21,5	34	500	14,0	1,2	1,7	67
27	12,5	130	1,6	0,5	0,7	29
	2,6	370	1,0		0,17	
36	1,4	570	0,8	0,14	0,15	12
39	0,5	355	0,2	0,07	0,34	43
46	0,9	450	0,4	0,05	0,74	53
		485			0,6	
61		470			0,72	57
71		895			0,32	27

Tabelle 9: Radioiod- und Iodid-Ausscheidung im Urin nach dem zweiten Versuch.

Als Zeit ist jeweils die Auffangzeit, also das Ende der Sammelperiode, angegeben. Die Meßwerte des ^{123}I sind als % der eingenommenen Dosis angegeben. Die ^{127}I-Bestimmung erfolgte katalytisch in einem automatischen Iodanalysator. In den Zeiten zwischen 27 und 36 h und 46 und 61 h nach Radioiodeinnahme wurden jeweils zwei Harnportionen gesammelt. Die stündlich ausgeschiedene Dosis nach 36 bzw. 61 h wurde daher jeweils aus beiden Portionen berechnet.
Versuchsbedingungen: Der Proband nahm um 9:05 Uhr 120 µCi (4,4 MBq) ^{123}I und gleichzeitig 6,54 mg Kaliumiodid (5 mg Iod) ein.

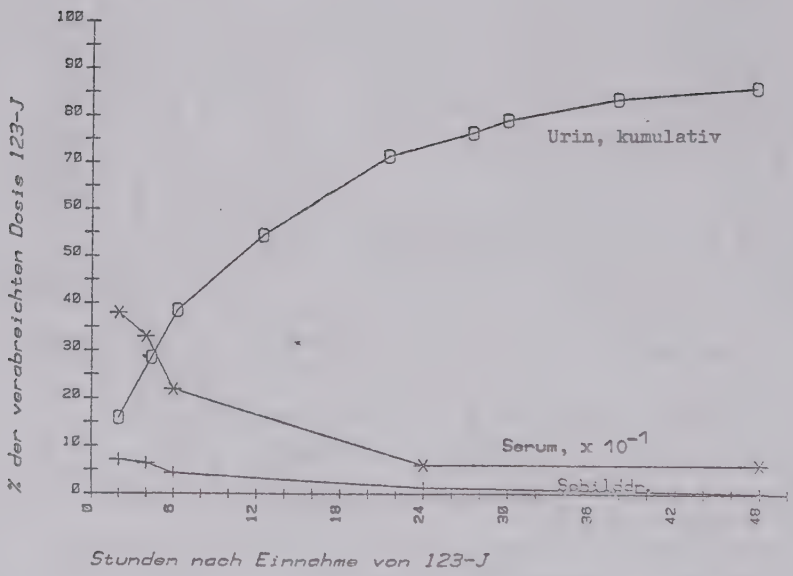


Abbildung 20: Speicherung und Ausscheidung von ^{123}I im Versuch III

Aufgetragen sind die Speicherung von ^{123}Iodid in der Schilddrüse, die gesamte mit dem Urin ausgeschiedene Menge ^{123}Iodid bis zum jeweiligen Zeitpunkt und das im Liter Serum enthaltene ^{123}Iodid (der besseren Übersichtlichkeit halber als 10 faches); alle Größen als % der eingenommenen Dosis ^{123}Iodid.

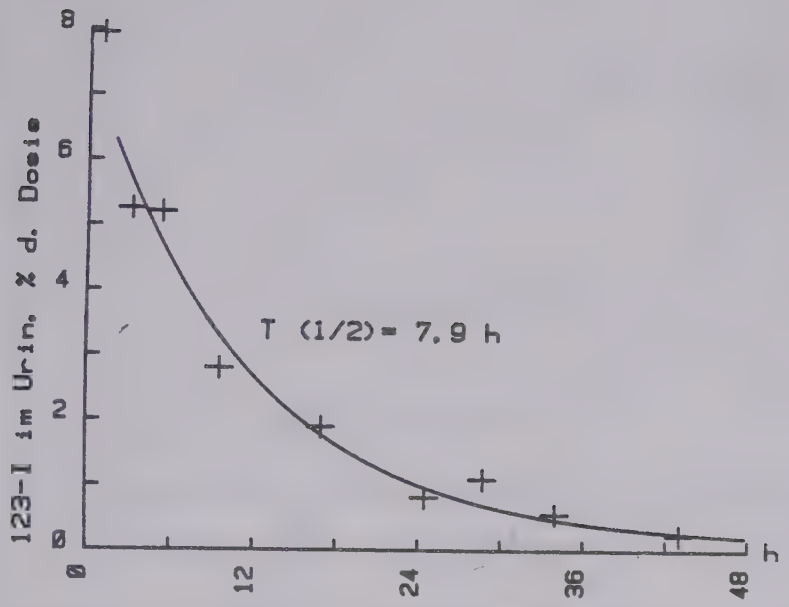


Abbildung 21: Stündliche Radioiodausscheidung im Urin (Versuch III)

Von jeder Harnportion ist die stündlich ausgeschiedene Menge ^{123}Iodid als % der eingenommenen Dosis gegen die seit der Einnahme vergangene Zeit aufgetragen. Die Halbwertszeit ist gegenüber dem zweiten Versuch nochmals etwas verlängert.

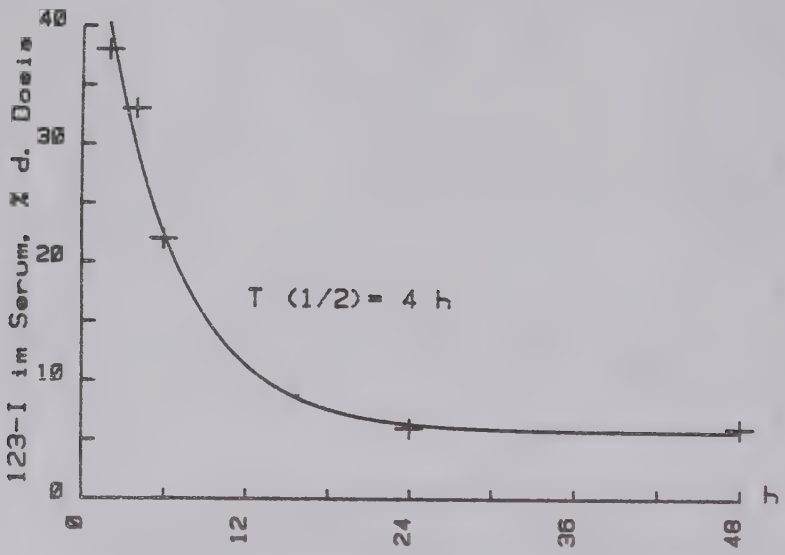


Abbildung 22: Radioiodkonzentration im Serum (Versuch III)

Die ^{123}I-Konzentration als % der eingenommenen Dosis im l Serum ist gegen die Zeit nach Einnahme des Radioiods aufgetragen. Die Halbwertszeit ist im Vergleich mit den vorherigen Versuchen etwa gleich geblieben.

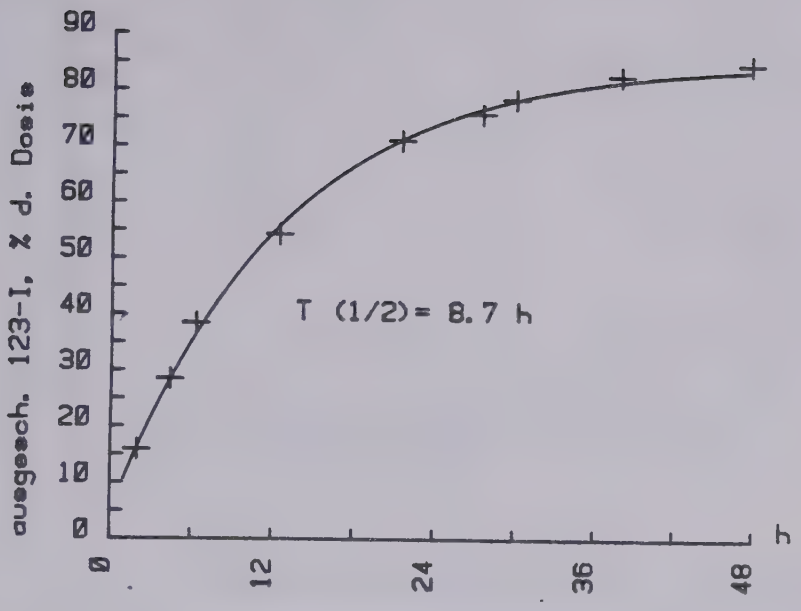


Abbildung 23: Ausgeschiedenes ^{123}Iodid im Urin (Versuch III)

Aufgetragen ist die Summe der bis zu einem Zeitpunkt mit dem Urin ausgeschiedenen Mengen Radioiodid gegen die seit der Einnahme verstrichene Zeit. Die Halbwertszeit ist im Vergleich mit den beiden vorhergehenden Versuchen etwa doppelt so lang. Die insgesamt ausgeschiedene Menge ist auf 85 % der eingenommenen Dosis angestiegen.

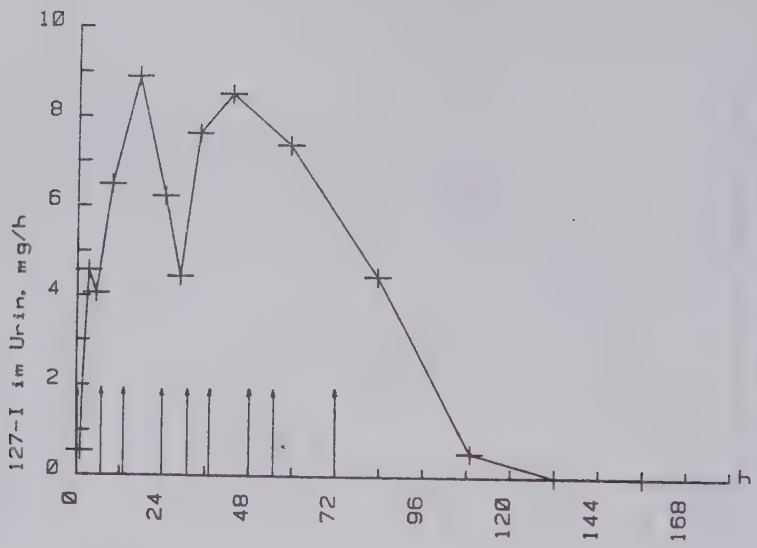


Abbildung 24: Stündliche ^{127}Iodid-Ausscheidung im Versuch III

Die stündlich ausgeschiedene Menge ^{127}I ist als mg I/h aufgetragen gegen die nach Einnahme des Radioiods verstrichene Zeit. Die Einnahmen von je 131 mg Kaliumiodid sind durch Pfeile auf der Zeitachese markiert.

Zeit nach Einnahme (h)	Speicherung in der Schilddrüse (%)	^{123}I im Serum (% $D \cdot l^{-1}$)	^{123}I im Speichel (% $D \cdot l^{-1}$)
2	7,1	3,8	380
4	6,4	3,3	430
6	4,3	2,2	230
24	1,3	0,06	
48	0,2		

Tabelle 10: Radioiod in Schilddrüse, Serum und Speichel nach dem dritten Versuch.
Alle Meßwerte sind als % der eingenommenen Dosis angegeben (% D).

Versuchsbedingungen: Der Proband schluckte um 9:00 Uhr 300 µCi (11 MBq) ^{123}I und gleichzeitig 100 mg Iod in Form von Kaliumiodid. Weitere Einnahmen von je 100 mg Iodid als Kaliumiodid folgten nach 7, 13, 24, 31, 37, 48, 55 und nach 72 h, jeweils um 9:00 bzw. 16:00 und 22:00 Uhr.

Zeit nach Einnahme (h)	Aktivität im Urin (% D·l^{-1})	Volumen (ml)	ausgeschiedene Dosis (% D)	stündl.ausgesch. Dosis (% D·h^{-1})	Iodid (mg·l^{-1})	stündl.ausgesch. Iodid (mg·h^{-1})
2	152	105	16	7,95	10	0,55
4,4	141	90	13	5,25	120	4,6
6,3		100			76	4,1
12,5	60	265	16	2,8	140	6,5
21,5	23	740	17	1,9	110	8,9
27,5	26	190	4,9	0,82	200	6,2
30	15	185	2,7	1,1	190	4,4
37,9	8	555	4,4	0,56	110	7,6
47,8	2,4	1002	2,4	0,24	83	8,5
69,8		1590			102	7,4
95,5		1900			60	4,4
120		1450			7,4	0,53
144		1650			0,13	0,0089
168		1650			0,095	0,0064

Tabelle 11: Radioiod- und Iodid-Ausscheidung im Urin im dritten Versuch.

Die angegebene Zeit ist jeweils das Ende einer Sammelperiode. Die Meßwerte des ^{123}I sind jeweils als % der eingenommenen Dosis angegeben. Die ^{127}I-Konzentrationen wurden katalytisch in einem Automaten bestimmt. Die Kaliumiodid-Einnahmen erfolgten jeweils 0, 7, 13, 24, 31, 37, 48, 55 und 72 h nach der Radioiodeinnahme. Drei Tage nach der letzten Kaliumiodid-Einnahme lag die Größenordnung der Iodidausscheidungsrate wieder im Bereich der Werte des ersten Versuches.

Versuchsbedingungen: Der Proband nahm um 9:00 Uhr 300 µCi (11 MBq) ^{123}I und 100 mg ^{127}I ein. Nach 7, 13, 24, 31, 37, 48, 55 und 72 h folgten weitere Dosen zu je 100 mg ^{127}I.

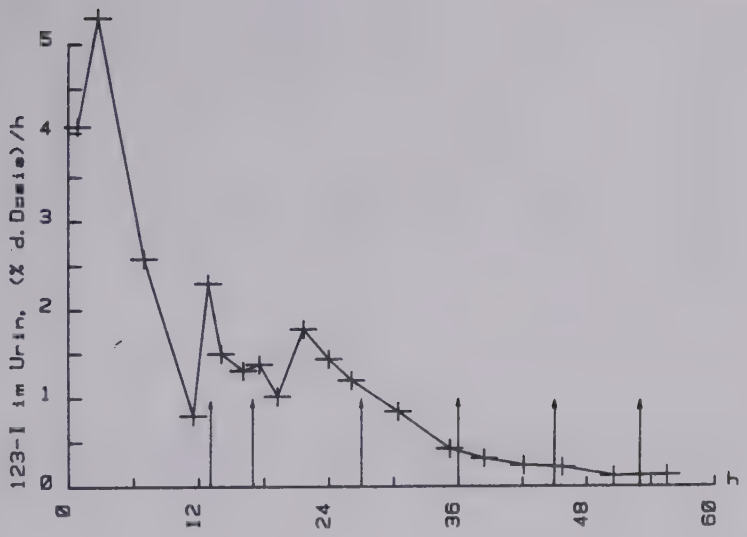


Abbildung 25: Stündlich ausgeschiedenes Radioiod im Versuch IV

Das ausgeschiedene Radioiod ist als % der eingenommenen Dosis/h gegen die seit der Radioiod-Einnahme verstrichene Zeit aufgetragen. Die Einnahmezeiten von jeweils 131 mg Kaliumiodid sind als Pfeile auf der Zeitachse eingetragen. Die Ausscheidung von im Körper abgelagertem Radioiodid wird innerhalb von 24 h nach der Einnahme deutlich beeinflußt durch die Gabe von nicht radioaktivem Iodid.

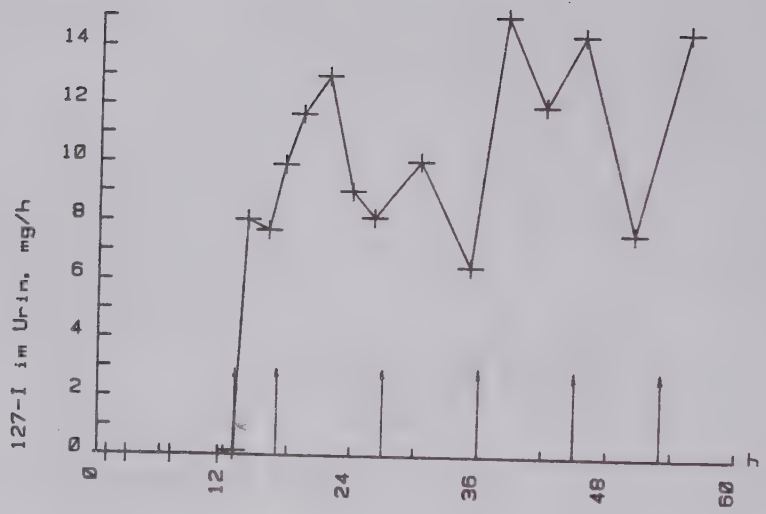


Abbildung 26: Stündlich ausgeschiedenes ^{127} Iodid im Versuch IV

Die stündliche Ausscheidung von ^{127}Iodid mit dem Urin ist als mg I/h gegen die seit Einnahme des Radioiods verstrichene Zeit aufgetragen. Die Einnahmen von jeweils 131 mg Kaliumiodid sind als Pfeile auf der Zeitachse wiedergegeben. Im Gegensatz zur Abb.25 ist die Ausscheidung von ^{127}Iodid fast ausschließlich von der intermittierenden Iodidgabe abhängig.

Zeit nach Einnahme (h)	Speicherung in der Schilddrüse (% D)
12,5	32
14,3	33
16,6	33
18,6	31
20,3	33
36,3	32

Tabelle 12: Speicherung von Radioiod in der Schilddrüse nach dem vierten Versuch.

Die Meßwerte der ^{123}I-Speicherung in der Schilddrüse sind als % der eingenommenen Dosis angegeben.

Versuchsbedingungen: Ein männlicher Proband (62 Jahre) schluckte um 20:45 Uhr 200 µCi (7,4 MBq) ^{123}I. Nach 13 h (9:30 Uhr) nahm er 100 mg Iod als Kaliumiodid ein. Weitere 100 mg-Dosen folgten 17, 27, 36, 45 und 53 h nach der Radioiod-Einnahme.

Zeit nach Einnahme (h) von ^{123}I	Aktivität im Urin (% $D \cdot l^{-1}$)	Volumen (ml)	ausgeschiedene Dosis (% D) ^{123}I	stündl.ausgesch. Dosis (% $D \cdot h^{-1}$) ^{123}I	Iodid ($mg \cdot l^{-1}$)	stündl. ausgesch. Iodid ($mg \cdot h^{-1}$)
1,8	81,5	100	8,1	4,1	0,04	0,0022
3,7	64,6	150	9,7	5,3	0,043	0,0036
10,25	45,4	380	17	2,6	0,051	0,0023
12,75	28,9	70	2,0	0,8	0,052	0,0014
13,1	25,3	30	0,76	2,3	1,5	0,14
15,1	26,1	115	3,0	1,5	140	8,0
17,1	23,8	110	2,6	1,3	140	7,7
18,1	13,8	100	1,4	1,4	99	9,9
20,4	12,3	195	2,4	1,0	140	12
22,9	10,5	425	4,4	1,8	76	13
25,1	17,0	185	3,1	1,4	110	9,0
27,1	11,2	215	2,4	1,2	76	8,1
33,75	11,9	480	5,7	0,85	140	10
36,6	14,6	85	1,2	0,43	220	6,5
40,4	5,7	215	1,2	0,32	270	15
43,75	4,1	195	0,80	0,24	200	12
47,6	3,6	240	0,86	0,22	230	14
53,3	1,4	505	0,70	0,12	83	7,6
57,75	2,8	210	0,58	0,13	300	14

Tabelle 13: Radioiod- und Iodid-Ausscheidung im Urin nach dem vierten Versuch.
Die Zeit-, Dosis- und Iodidkonzentrations-Angaben sind wie in den Tab. 7,9 und 11.
Die Kaliumiodid-Einnahmen (jeweils 131 mg) erfolgten jeweils 13, 17, 27, 36, 45 und 53 h nach der Radioiodeinnahme (200 µCi = 7,4 MBq ^{123}I).

Zeit nach Einnahme	Renale Radioiod-Clearance im I Versuch	II Versuch	III Versuch
2	26	27	35
4	36	29	27
6	34	35	

Tabelle 14: Renale Radioiod-Clearance des Probanden während der Versuche I, II und III.

Die Clearance wurde nach der Formel $C = U \cdot V/S$ berechnet. Darin ist U die Radioiodidkonzentration im Urin und S die Radioiodkonzentration im Serum, V das pro Minute ausgeschiedene Harnvolumen in $ml \cdot min^{-1}$. Damit ist die Clearance in $ml \cdot min^{-1}$ angegeben. Der Mittelwert der Iodidclearance der Nieren beträgt für die Altersgruppe des Probanden zwischen 27 und 39 $ml \cdot min^{-1}$ (46), der Bereich liegt zwischen 18 und 54 $ml \cdot min^{-1}$.

4.5. Iodausscheidung nach Gabe von iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln

Bei zwölf Patienten, denen für Untersuchungen iodhaltige Röntgenkontrastmittel verabreicht worden waren, wurde im Urin und im Serum Gesamtiod und Iodid bestimmt. Die Patienten hatten unterschiedliche Dosen Urografin-76^{R} erhalten, die Gaben zwischen 18 und 60 g Iod entsprachen (Tab. 15).

Die von den Patienten jeweils täglich ausgeschiedenen Iod- und Iodidmengen schwankten sehr stark. Auch nach einer Normierung auf die verabreichte Ioddosis bleibt der Variationskoeffizient der Werte bei etwa 100 %. An die Mittelwerte der Gesamtiod- und Iodid-Ausscheidung lassen sich Exponentialkurven anpassen, die unterschiedliche Halbwerts-

zeiten haben (Abb. 27, 28). Bei den Serumwerten sind zu wenig Punkte für eine Kurvenanpassung vorhanden. Aus dem Verhältnis der 24 h- zu 48 h-Werte für Gesamtiod (1:22) und Iodid (1:2) lassen sich bei Annahme eines ebenfalls exponentiellen Schwundes Halbwertszeiten von etwa 5 h für Gesamtiod und etwa 23 h für Iodid im Serum abschätzen.

Diese Ergebnisse entsprechen den Ergebnissen des Versuchs mit unterschiedlichen Gaben von Kaliumiodid. Das Kontrastmitteliod wird schnell mit dem Urin ausgeschieden (T 1/2 = 7 h), der Schwund aus dem Serum ist aber noch schneller (T 1/2 = 4-5 h). Vermutlich wird also ein Teil des Kontrastmittels in extravaskulären Räumen gespeichert. Die Iodidausscheidung mit dem Urin erfolgte mit einer Halbwertszeit von etwa 17 h, der Schwund aus dem Serum mit einer Halbwertszeit von etwa 23 h.

Dies deutet auf ein stetes Einströmen von Iodid ins Serum hin, vermutlich durch Abbau aus dem Kontrastmittel. Der Anteil des Iodids am Gesamtiod stieg im beobachteten Zeitraum von 0,03 - 0,2 % auf 4 - 22 % im Urin und von etwa 0,005 % auf etwa 50 % im Serum. In diesen ersten 2 bis 5 Tagen betrug die täglich ausgeschiedene Iodmenge zwischen 1 und 20 mg.

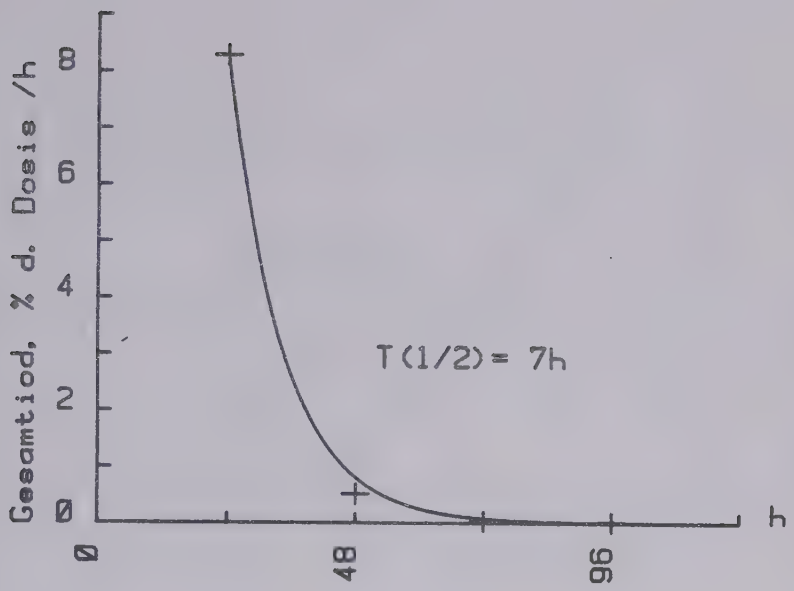


Abbildung 27: Gesamtiodausscheidung von Patienten nach der Gabe von iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln

Gegen die Zeit nach Kontrastmittelgabe ist die gesamte täglich ausgeschiedene Menge Iod, bezogen auf die mit dem Kontrastmittel aufgenommene Menge Iod, aufgetragen. Die einzelnen Punkte sind Mittelwerte mit Variationskoeffizienten von etwa 200 %. Der Wert von 8,3 % am ersten Tag nach Kontrastmittelgabe entspricht einer Gesamtiodausscheidung von 4 ± 4 g Iod/d.

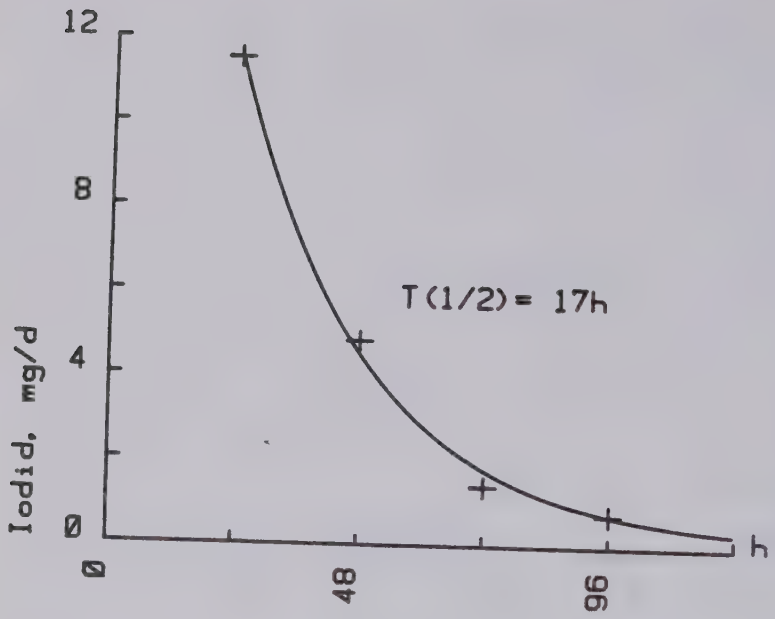


Abbildung 28: Iodidausscheidung von Patienten nach der Gabe von iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln

Gegen die Zeit nach Kontrastmittelgabe ist die täglich ausgeschiedene Iodmenge in mg/d aufgetragen. Die einzelnen Punkte sind die Mittelwerte mit jeweils einem Variationskoeffizienten von etwa 100 %.

Tabelle 15: Uriniod und Serumiod bei Patienten nach Kontrastmittelgabe

			Iod im Urin						Iod im Serum		
Pat./ Probe	Datum	Dosis (g Iod)	Vol. (ml)	Gesamtiod ($\mu mol \cdot l^{-1}$)	(mg/d)	Iodid ($\mu mol \cdot l^{-1}$)	(mg/d)	%[1)]	Gesamtiod ($\mu g \cdot dl^{-1}$)	Iodid ($\mu g \cdot dl^{-1}$)	%[1)]
Le 1	23.09.		375	1,2	0,059						
Le 2	27.09.	18,5	480	240000	15000	66	4,0	0,027			
Le 3	28.09.		1150	45	65	3,3	0,48	0,74	251	20	7,9
Ste 1	30.09.		1900	0,19	0,046				8,1	0,4	4,9
	06.10.	51							460000		
Ste 2	07.10.		300	5800	220				3100		
Fe 1	30.09.		1500	0,17	0,03				12		
	13.10.	38									
Fe 2	14.10.		1350	28000	4800	70	12	0,25	137	23	16
Fe 3	15.10.		1450	4900	900	36	6,6	0,73	130		
Fe 4	16.10.		600	24	1,8	1,6	0,12	6,7			
Fe 5	17.10.		2100	22	5,9	1,6	0,43	7,3			
Ca 1	30.09.		870	0,41	0,045				9,0		
	06.10.	56							110000	128	0,12
Ca 2	07.10.		300	46000	1700	290	11	0,64	3500	96	2,7
Ca 3	08.10.		1220	1200	180	54	8,4	4,6	130	47	36

Fortsetzung zu Tabelle 15

Pat./ Probe	Datum	Dosis (g/Iod)	Iod im Urin Vol. (ml)	Gesamtiod ($\mu mol \cdot l^{-1}$)	(mg/d)	Iodid ($\mu mol \cdot l^{-1}$)	(mg/d)	%[1)]	Iod im Serum Gesamtiod ($\mu g \cdot dl^{-1}$)	Iodid ($\mu g \cdot dl^{-1}$)	%[1)]
Ce 1	06.10.		2400	0,31	0,094				190		
	11.10.	38							450000		
Ce 2	12.10.		2500	18000	5700	51	16	0,28	1200		
Ce 3	13.10.		2400	203	63	9,6	3,0	4,7	100		
Ce 4	14.10.		1950	79	19	3,2	0,79	4,1			
Lum 1	05.10.		2200	0,55	0,154				6,0		
	11.10.	45							586000		
Lum 2	12.10.		1050	37100	4950	218	29	0,59	15000		
Lum 3	13.10.		1300	2480	410	74	12	3,0	620		
Lum 4	14.10.		1000	527	67	42	5,3	7,9			
Lum 5	15.10.		750	253	24	30	2,9	12			
Schm 1	29.09.		2150	0,30	0,081				5,8	0,32	5,5
	30.09.	54							670000	32	0,005
Schm 2	01.10.		2150	45700	12500	65	18	0,14	32000	15	0,047
Schm 3	05.10.		2500	54,4	17	11	3,5	20			
Schm 4	06.10.		2250	24	6,8	4,8	1,4	20			
Schm 5	09.10.		2520	19	6,0	4,2	1,3	22	46	23	50

Fortsetzung zu Tabelle 15

Pat./ Probe	Datum	Dosis (g/Iod)	Iod im Urin: Vol. (ml)	Gesamtiod ($\mu mol \cdot l^{-1}$)	Gesamtiod (mg/d)	Iodid ($\mu mol \cdot l^{-1}$)	Iodid (mg/d)	% [1]	Iod im Serum: Gesamtiod ($\mu g \cdot dl^{-1}$)	Iodid ($\mu g \cdot dl^{-1}$)	% [1]
Ma 1	01.09.		1900	2,6	0,63				9,4		
	05.10.	53									
Ma 2	06.10.		650	19800	1600	110	9,1	0,56	6500		
Ma 3	07.10.		460	1300	76	55	3,2	4,2	215		
Ma 4	08.10.		350	231	10	14	0,62	6,1			
Ma 5	09.10.		500	76	4,8	1,8	0,11	2,3			
Bu 1	30.09.		650	0,45	0,037				9,3		
	06.10.	44									
Bu 2	07.10.		1050	59000	7900				770		
Bu 3	08.10.		680	1500	130				42		
Bu 4	09.10.		730	44	4,1						
Schä 1	07.10.		620	1,4	o,11				8,3		
	12.10.	50							490000		
Schä 2	13.10.		800	5600	570	35	3,5	0,62	1400		
Schä 3	14.10.		550	1000	70	15	1,0	1,5	97		
Schä 4	15.10.		700	130	11	6,0	0,53	4,6			
Schä 5	16.10.		980	30	3,7	3,1	0,38	10,3			

Fortsetzung zu Tabelle 15

Pat./ Probe	Datum	Dosis (g/Iod)	Iod im Urin Vol. (ml)	Gesamtiod ($\mu mol \cdot l^{-1}$)	(mg/d)	Iodid ($\mu mol \cdot l^{-1}$)	(mg/d)	%[1])	Iod im Serum Gesamtiod ($\mu g \cdot dl^{-1}$)	Iodid ($\mu g \cdot dl^{-1}$)	%[1])
We 1	14.10.		980	1,5	0,19				7,9		
	18.10.	60									
We 2	19.10.		1950	38000	9200	51	13	0,13	420		
We 3	20.10.		1450	1200	210	10	1,8	0,84	420		
We 4	21.10.		200	96	2,4	7,5	0,19	7,7			
We 5	22.10.		1250	52	8,2	3,6	0,57	6,9			
Ha 1	12.10.		600	0,4	0,03				6,6	0,44	6,6
	14.10.	47									
Ha 2	15.10.		250	4900	150	94	3,0	1,9	1300		
Ha 3	16.10.		900	460	53	18	2,1	3,9	75		
Ha 4	17.10.		1200	140	21	14	2,1	10			
Ha 5	18.10.		980	32	4,0	3,9	0,49	12			

1) Es ist das Iodid als % des Gesamtiods angegeben

In der Tabelle sind die Gesamtiod- und Iodidkonzentrationen für Urin- und Serumproben aufgeführt. Das Iodid ist jeweils noch als % des Gesamtiods aufgeführt. Aus den Gesamtiod- und Iodidkonzentrationen im Urin wurde mit dem jeweiligen Volumen eine täglich ausgeschiedene Iodmenge errechnet. Als Dosis ist die vom Patienten mit dem Kontrastmittel erhaltene Menge Iod angegeben.

5. Diskussion

Die Iod- und Iodidbestimmung in biologischen Flüssigkeiten ist mit Schwierigkeiten verbunden. Bei den Messungen mit der Iodidelektrode stört besonders der Chloridüberschuß in Serum und Urin. Durch Ionenaustauschchromatographie läßt sich dieser Überschuß zusammen mit etwa vorhandenem Röntgenkontrastmittel vom Iodid abtrennen.
Bei der automatischen katalytischen Iodbestimmung (AutoAnalyzer^{R}-Methode) ist die Veraschung ein kritscher Punkt. Es müssen bestimmte Reaktionsbedingungen (Säure/Proben-Verhältnis, Temperatur) genau eingehalten werden, sonst treten hohe Verlust an Iodid auf. Eine Verdünnung der Probe auf 6 % durch die Veraschung läßt sich nicht umgehen. Bei der Messung von Kantinenessen mußten die Proben vorher auf etwa 1 - 5 % verdünnt werden, um eine vollständige Oxidation zu erreichen.
Bei der Messung mit dem Iod-AutoAnalyzer^{R} in der Modifikation von GLÖBEL täuschte der Chloridgehalt der Proben zu hohe Mengen Iodid vor. Daher wurde die Abhängigkeit der katalytischen Reaktionen von verschiedenen Reaktionsparametern untersucht. Die Reaktionsgeschwindigkeit nimmt mit der Konzentration von Chlorid und Salpetersäure stetig zu, die optimale Konzentration wird durch auftretende Schwankungen der nicht iodkatalysierten Leerwert-Reaktion bestimmt. Die Abhängigkeit von der Ce(IV)- und As(III)-Konzentration zeigt ein Maximum bei 11,9 $mmol \cdot l^{-1}$ As(III) und 0,46 $mmol \cdot l^{-1}$ Ce(IV). Die entsprechend veränderte Apparatur hat eine Nachweisgrenze von 0,25 ng I in einem Probenvolumen von 1,5 ml.

Die gefundene mittlere tägliche Iodzufuhr mit dem Kantinenessen von etwa 0,22 mg überschreitet etwas den von der WHO geforderten Wert der Iodaufnahme von 0,15 bis 0,2 mg/d. Also ist die Bundesrepublik kein alimentäres Iodmangelgebiet. Die mit dem Urin ausgeschiedene Iodmenge von durchschnittlich 0,04 mg/d beträgt nur 18 % des zugeführten Iods. Dies entspricht einer Iodunterversorgung. Es wird also wohl nicht alles dem Körper zugeführte Iod auch verwertet.

An einem Probanden wurde in vier Versuchen die Aufnahme und Ausscheidung von Radioiodid bei unterschiedlicher Versorgung mit nicht radioaktivem Iodid untersucht. Bis zu 24 h nach der Einnahme wurde die Ausscheidung von Radioiodid deutlich beeinflußt durch die Gabe von nicht radioaktivem Iodid. Vermutlich wird durch die Einflutung von nicht radioaktivem Iodid die Speicherung von radioaktivem Iodid in der Schilddrüse blockiert und die Niere kann nun vermehrt Radioiodid, welches vorher aus der Blutbahn in extravaskuläre Räume eingeströmt war und durch das ^{127}Iodid mobilisiert wurde, verstärkt ausscheiden. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Ausscheidung einmalig verabreichter hoher Iodidmengen ist daher der Rückstrom aus extravaskulären Räumen.

Für den nachträglichen Strahlenschutz ist es nach diesen Ergebnissen sinnvoll, bis zu einem Zeitraum von höchsten 12 - 24 h nach einer Radioiodexposition eine möglichst hohe (300 - 500 mg/d) Dosis ^{127}Iodid einzunehmen. Dadurch wird die weitere Aufnahme von Radioiodid in die Schilddrüse verhindert und das im Körper vorhandene Radioiodid vermehrt ausgeschieden.

Bei zwölf Patienten wurde nach der Gabe von iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln die Iodausscheidung im Urin und der Serumiodspiegel über drei bis fünf, in einem Fall bis neun, Tage verfolgt. Dabei wurde nach der Kontrastmittelgabe ein starker Anstieg der Gesamtiod- und Iodidausscheidung im Urin und des Gesamtiod- und Iodidspiegels im Serum festgestellt. Der Anteil des Iodids am Gesamtiod, welches wohl hauptsächlich aus Kontrastmittel besteht, stieg im Beobachtungszeitraum auf das 100- bis 1000-fache an. Die täglich ausgeschiedene Iodidmenge fiel während dieser Zeit von etwa 20 mg/d auf etwa 1 mg/d. Die Volumina gesammelten Ganztagsurine betrugen zum Teil nur 300 ml. Vermutlich wurde der Urin von einigen Patienten nur unvollständig gesammelt. Einzelne Werte können also auch um das zwei- bis dreifache

zu niedrig sein. Die Größenordnung der Iodidausscheidung liegt aber sicher für einige Tage in einem Bereich, in dem eine Hyperthyreose ausgelöst werden kann.

Das Kontrastmittel wird vermutlich zum Teil im Körper gespeichert, zum größten Teil aber rasch wieder ausgeschieden. Aus dem im Körper verbliebenen Kontrastmittel wird wohl laufend Iodid abgebaut, welches zum Teil ausgeschieden, zum Teil in extravaskulären Räumen gespeichert wird. Die Iodidausscheidung erfolgt dann mit noch längerer Halbwertszeit, als nach den hohen Iodidgaben der vorstehenden Versuche beobachtet wurde. Geschwindigkeitsbestimmend ist hier wohl der Abbau des Iodids aus dem Kontrastmittel.

C. EXPERIMENTELLER TEIL

1.1. Aufbau des automatischen Iodanalysators

Die Apparatur zur automatischen Iodbestimmung besteht aus folgenden Einzelteilen:

a) Schlauchpumpe

In der von GLÖBEL aufgebauten Apparatur war eine Peristaltik-Pumpe der Firma ERBA (Mod. 1512/20) eingebaut. Weil bei dieser Pumpe keine Abstandhalter als Schutz der Pumpenschläuche vorgesehen waren, waren die dünnen Acidflex^{R}-Schläuche (bei 1,2 $ml \cdot min^{-1}$) einem Abrieb bis zur Undichtigkeit in zwei bis vier Tagen ausgesetzt. Auch die dickeren Acidflex-Schläuche (bis 1,8 $ml \cdot min^{-1}$) wurden mehrmals vor Ablauf einer Woche undicht, so daß die Säuren ausliefen.
Es ist deshalb eine Pumpe mit Abstandhalter wie bei den Modellen der Firma Technicon^{R} zu empfehlen. Mit einer solchen Pumpe lief die Apparatur ein 3/4 Jahr störungsfrei.

b) Probenwechsler

Es ist ein beliebiges Modell verwendbar, bei dem sich Probennahmezeiten von 3 - 5 min und Spülzeiten von 6 - 10 min einstellen lassen. In dem Aufbau von GLÖBEL war dies ein Modell der Firma ERBA (Mod. 1512), welches beibehalten wurde.

c) Verascher

Es kommt nur ein Verascher für einen continuous-flow-Auto-Analyzer^{R} der Firma Technicon^{R} in Frage.

d) Durchflußthermostat

Der Thermostat muß bei den angegebenen Schlauchgrößen (Abb. 3) ein Volumen von 30 ml haben und auf 42° C regelbar sein. Bei dem Thermostaten (Fa. ERBA, Mod. 1514), welcher zu der von GLÖBEL aufgebauten Apparatur gehörte, traten wegen der lie-

genden Wendel die in S. 29 beschriebenen Schwierigkeiten auf. Diese ließen sich durch Verringern der Luftblasengröße auf etwa 20 bis 40 µl beheben. Bei einem Thermostaten der Fa. Technicon (AutoAnalyzer^{R}Heating Bath) mit stehender Wendel traten diese Schwierigkeiten nicht auf. Die Wendel dieses Thermostaten mußte auf ein Volumen von 30 ml gekürzt werden.

e) Durchflußphotometer

Zu der Apparatur von GLÖBEL gehörte ein Durchflußphotometer mit einer zylindrischen Durchflußküvette (Schichtdicke 50 mm, lichte Weite 3 mm) und einem Filter mit maximaler Durchlässigkeit bei 360 nm. Wegen des langen optischen Weges muß die Ce(IV)-Konzentration in sehr verdünnten Lösungen gemessen werden. Da die Reaktion in verdünnter Lösung langsamer abläuft (Abb. 6) als im Konzentrationsoptimum, wurde die Reaktionslösung nach beendeter Reaktion verdünnt, um mit dieser langen optischen Weglänge messen zu können. Bei Verwendung eines Photometers mit einer kürzeren optischen Weglänge kann dieser Verdünnungschritt wegfallen.

f) Schreiber

An das Photometer von GLÖBEL ist über einen Verstärker ein Schreiber der Firma Kontron (Mod. W+W 302) angeschlossen. Dieser wurde beibehalten.

g) Schlauchgrößen

Das Durchflußdiagramm des verbesserten autom. Iodanalysators ist in Abbildung 4 abgebildet. Die verwendeten Schlauchgrößen waren durch zwei Forderungen bestimmt. Zum einen sollte der Verbrauch an Probe und Chemikalien möglichst gering sein, zum anderen mußten die Schläuche mindestens 110 Stunden (1 Woche) ohne Änderungen im Fördervolumen überstehen.
Im ersten Teil der Apparatur, in dem die Probe mit den Säuren vermischt und in den Verascher gepumpt wird, ist der

Schlauch mit dem kleinsten Durchmesser der Acidflex^{R}-Schlauch, der das Perchlorsäure-Salpetersäure-Gemisch fördert. Dieser mußte wegen der schlechten mechanischen Stabilität der Acidflex^{R}-Schläuche ein Fördervolumen von 0,29 ml·min^{-1} (Farbcode: schwarz-schwarz) haben. Mit den Bedingungen für eine vollständige Veraschung waren die übrigen Schlauchgrößen folgendermaßen festgelegt:
Schwefelsäure: Acidflex^{R} 1,92 ml·min^{-1} (violett-violett), Probe: Tygon^{R} 0,32 ml·min^{-1} (schwarz-schwarz). Für die Luftblasen wurde des schnellen Transports zum Verascher wegen der größte Schlauch verwendet, bei dem noch ein gleichmäßiger Fluß stattfand: Tygon^{R} 1,4 ml·min^{-1} (blau-gelb). Durch den verwendeten Schlauch für die Schwefelsäure war die Schlauchgröße des Wassers zur Verdünnung der Säure nach der Veraschung bestimmt: Tygon^{R} 2,9 ml·min^{-1} (violett-schwarz).

Die Schlauchgrößen des zweiten Teils der Appartur, in dem die katalytische Iodbestimmung erfolgt, sind von den bisherigen Schlauchgrößen unabhängig. Für sie gelten folgende Überlegungen:

1) Die verdünnte Säure aus dem Verascher mit dem gelösten Iodat der Probe soll einen möglichst großen Anteil des Volumens der Reaktionsmischung ausmachen. Wegen der Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit vom Säuregehalt der Reaktionslösung sind dies etwa 50 %.

2) Die As(III)-Lösung soll möglichst die anderen 50 % des Volumens ausmachen, zum einen, damit der pH-Wert der Lösung möglichst hoch ist (damit kein Diarsentrioxid ausfällt), zum anderen, damit beim Mischen mit der Ce(IV)-Lösung möglichst wenig Mischungswärme frei wird und die Erwärmung nur kontrolliert im Thermostaten stattfindet.

3) Daher muß die Ce(IV)-Lösung in einem möglichst kleinen Volumen zugegeben werden. Der kleinste verwendbare Schlauch war: Tygon^{R} 0,1 ml·min^{-1} (orange-grün). Da die Summe der Volumina etwa 3 - 3,5 ml·min^{-1} betragen sollte (wegen der

Reaktionszeit im Thermostaten), mußten die übrigen Schläuche folgende Volumina fördern: Veraschte Probe und As(III)-Lösung jeweils Tygon^R 0,8 ml·min^{-1} (rot-rot) und Luft Tygon^R 1,6 ml·min^{-1} (blau-blau).

Diese vier Schläuche drücken die Lösungen mit einem gesamten Fördervolumen von 3,3 ml·min^{-1} in den Thermostaten. Nach dem Thermostaten schaffen zwei Schläuche mit einem Gesamtvolumen von 3,82 ml·min^{-1} einen zusätzlichen Unterdruck. Es sind dies die beiden Schläuche Tygon^R 3,4 ml·min^{-1} (violett-orange) und Tygon^R 0,42 ml·min^{-1} (orange-orange).

Wegen der großen Schichtdicke der Durchflußküvette in dem verwendeten Photometer wurde die Reaktionslösung vor der colorimetrischen Bestimmung verdünnt. Die Summe der Totvolumina vom Abtrennen der Luftblasen bis zur Küvette und des Küvettenvolumens selbst beträgt etwa 0,7 ml. Im Veracher sind, bedingt durch die Umdrehungsfrequenz von 3·min^{-1}, je 3 Teilvolumina pro Minutegetrennt. Wollte man diese auch in der Küvette trennen können, müßte das Küvettenvolumen dreimal in der Minute vollständig ausgetauscht werden. Da schon im Thermostaten eine Vermischung der Teilvolumen und eine Verbreiterung der "peaks" auf etwa 9 min auftritt, ist dies unnötig und ein Durchfluß von etwa 2 ml·min^{-1} durch die Küvette mehr als ausreichend. Da die Verdünnung etwa 1/6 betragen sollte, ergab sich mit den verfügbaren Schlauchgrößen: Reaktionslösung (der oben schon aufgeführte): Tygon^R 0,42 ml·min^{-1} (orange-orange), Wasser Tygon^R 2,5 ml·min^{-1} (violett-violett), Luft: Tygon^R 2,0 ml·min^{-1} (grün-grün) und Durchfluß durch die Küvette ebenfalls 2,0 ml·min^{-1} (grün-grün). Bei Verwendung eines Photometers mit geringerer Schichtdicke (d = 10 mm) kann dieser Verdünnungsschritt wegfallen, und die Reaktionslösung kann direkt gemessen werden (wie im PBI-AutoAnalyzer^R).

Ebenso kann bei Verwendung einer Wasserstrahlpumpe zur Entlüftung der Schlauch (Tygon^{R} 3,4 ml·min^{-1} (violett-orange)), der Abfall aus dem Verascher pumpt, wegfallen und der Abfall mit der Wasserstrahlpumpe abgesaugt werden. Die Verwendung einer Wasserstrahlpumpe zur Entlüftung war in der Medizinischen Klinik wegen starker Wasserdruckschwankungen nicht möglich. Es fand deshalb ein Wasserstrahlpumpenaggregat der Firma F. Genser (Tom Jet 1) Verwendung. Dies senkt überdies den Wasserverbrauch auf 6 % des Verbrauchs einer Wasserstrahlpumpe.

h) Betrieb

Das Einschalten der Apparatur geschieht am besten mit folgenden Schritten:

1) Thermostat einschalten, die ganze Apparatur mit aqua dest. spülen (etwa 15 min alle Schläuche in aqua dest.).
2) Die Schwefelsäure anschließen, nach 10 min die Heizung des Veraschers einschalten.
3) Nach 20 min das Perchlorsäure-Salpetergemisch anschließen.
4) Nach 10 min Ce(IV) und As(III)-Lösungen anschließen und mit der Messung von Standards beginnen.
5) Nach etwa 1/2 bis 1 h werden die Standards richtig gemessen.

Zum Abschalten wird an alle Schläuche außer der Schwefelsäure aqua dest. angeschlossen; nach 15 min wird die Heizung des Veraschers abgeschaltet und auch die Schwefelsäure gegen aqua dest. ausgetauscht. Nach weiteren 15 min werden der Thermostat und die Schlauchpumpe abgeschaltet.

1.2. Kontrolle der Veraschung

Da die Einstellung der Temperaturen und die Festlegung der Durchflußmengen für die automatische Veraschung sehr schwierig war, wurde die Vollständigkeit der Veraschung im Automaten durch den Vergleich mit einer Veraschung unter Rückfluß überprüft. Als Kontrollproben dienten zehn Proben eines Urinpools, von denen fünfen ein Standard zugesetzt wurde.

Es wurden die 5fachen Volumina der automatischen Bestimmungsmethode eingesetzt und in einem 10-ml-Kolben 1/2 h bei einer Badtemperatur von 200 - 248° C unter Rückfluß gekocht. Zur Entfernung von Zerfallsprodukten der Perchlorsäure wurde anschließend im Becherglas unter dem Abzug 1/2 min gekocht. Anschließend wurden die Lösungen verdünnt und mit entsprechenden Anteilen Cer(IV)-Lösung und As(III) Lösung versetzt und 5 min bei 59° C in einem Thermostaten belassen. Danach wurde die Reaktion in einem Eisbad unterbrochen und die Transmission des Ce(IV) bei 360 nm gemessen. Bezogen auf den 100-nmol-Iodidstandard ergaben sich folgende Transmissionen:

	100nmol·l^{-1}	50 nmol·l^{-1}	20 nmol·l^{-1}	Kontr. I	Kontr. II
T %	100	60	50	57	76
		60	49	55	81
		59	48	53,5	73
		53,5	42,5	49,5	72
		47,5	40	43,5	65
Mittel	100	56	46	52	74
		5,5	4,4	5,3	5,9
Variationskoeffizient				10 %	8 %

Eine lineare Regression ergab daraus folgende Werte der Kontrollproben:
Kontr. I : 35,5 nmol·l^{-1} Kontroll I : 64,6

Vergleichsmessungen mit dem automatischen Iodanalysator ergaben folgende Werte:

Kontrolle I : 35,3 nmol·l^{-1}; Kontrolle II : 77,5 nmol·l^{-1}

Die Proben waren:

Kontrolle I : 200 µl Urinpool mit 390 nmol·l^{-1} Iod
+ 2000 µl aqua dest.
= 35,5 nmol·l^{-1} Iod

Kontrolle II: 200 µl Urinpool
+ 100 µl Iodidstandard mit ↑ nmol·l^{-1} I^-
+ 2000 µl aqua dest.
= 77,4 nmol·l^{-1} Iod

1.3. Statistische Kontrolle

Um die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der katalytischen Iodbestimmung mit dem automatischen Iodanalysator zu überprüfen, wurden an verschiedenen Tagen Gruppen von Iodid- und Iodat-Standards gemessen. Die Ablesegenauigkeit auf dem Schreiberpapier beträgt 0,5 mm = 0,1 % T_r. Die Umrechnung in % Transmission ergibt die Werte der Tabe. 16:

Tabelle 16: Meßwerte, Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationskoeffizienten der Standards des automatischen Iodanalysators

	%T: (T_I-T_o)
200nmol·l^{-1}:	29,6; 31,3; 33,0
	n=3 $\bar{x}$=31,3 ; s = 1,7 ; VK = 5,4 %
100nmol·l^{-1}:	17,7; 18,7; 17,9; 19,2
	n=4 $\bar{x}$=18,4 ; s = 0,699 ; VK = 3,8 %
	18,5; 19,6; 18,1
	n=3 $\bar{x}$= 18,7; s = 0, 777 ; VK = 4,1 %
Gesamt:	n=7 ; x = 18,5; s = 0,694 ; VK = 3,7 %

50nmol·l^{-1}: 8,55; 8,75; 8,55; 8,4; 8,3; 9,6
n=6; x = 8,69; s = 0,47; VK = 5,4 %
8,95; 10,0; 10,25; 9,4; 9,15; 9,4; 9,8
n=7; x = 9,56; s = 0,47; VK = 4,9 %
8,95; 10,25; 8,95; 8,95; 9,15; 9,6; (11,5)
n=6; x = 9,31; s = 0,53; VK = 5,6 %
Gesamt: n = 19; x = 9,21; s = 0,59; VK = 6,4 %

20nmol·l^{-1}: 3,5; 3,85; 3,4; 3,85; 3,6; 4,05
n=6; x = 3,71; s = 0,24; VK = 6,6 %
3,85; 4,5; 4,15; 4,05; 4,25; 4,25
n=6; x = 4,17; s = 0,22; VK = 5,2 %
3,4; 3,85; 3,6; 3,4; 3,85; 3,6
n=6; x = 3,62; s = 0,20; VK = 5,6 %
Gesamt: n=18; x = 3,83; s = 0,33; VK = 8,5 %

10nmol·l^{-1}: (1,7); 2,15; 2,15; 2,25; 2,0; 2,35
n=5; x = 2,18; s = 0,13; VK = 5,9 %
2,35; 2,35; 2,35; 2,45; 2,25; 2,45
n=6; x = 2,36; s = 0,07; VK = 3,2 %
1,9; 2,15; 2,0; 1,9; 2,15; 2,25
n=6; x = 2,06; s = 0,15; VK = 7,1 %
Gesamt: n=17; x = 2,20; s = 0,175; VK = 7,9 %

5nmol·l^{-1}: 1,15; 1,4; 1,4; 1,5; 1,3; 1,5
n=6; $\bar{x}$ = 1,375; x = 0,133; VK = 9,7 %
1,7; 1,9; 1,6; 1,7; 1,8; 1,6
n=6; $\bar{x}$ = 1,717; s = 0,116; VK = 6,8 %
1,3; 1,4; 1,3; 1,5; 1,5
n=5; $\bar{x}$ = 1,40; s = 0,10; VK = 1,31 %
Gesamt: n = 17; $\bar{x}$ = 1,503; s = 0,197; VK = 13,1 %

2nmol·l^{-1}: 0,75; 0,75; 0,75; 0,85; 0,65; 0,75
n=6; $\bar{x}$ = 0,75; s = 0,063; VK = 8,4 %
0,85; 0,85; 0,75; 0,75; 0,65; 0,65
n=6; $\bar{x}$ = 0,75; s = 0,089; VK = 11,9 %

0,65; 0,55; 0,85; 0,75; 0,75
n=5; $\bar{x}$ = 0,71; s = 0,114; VK = 16 %

Gesamt: n=17; $\bar{x}$ = 0,738; s = 0,086; VK = 11,6 %

0 nmol·l^{-1}: 0,45; 0,1; 0,3; 0,45; 0,45; 0,45; 0,65; 0,55; 0,2
n=9; $\bar{x}$ = 0,405; s = 0,151; VK = 37 %

1 nmol·l^{-1}: 0,65; 0,65; (1,28); 0,55; 0,45; 0,75
n=5; $\bar{x}$ = 0,61; s = 0,114; VK = 19 %

Kontrolle: 7,0; 7,2; 6,4; 6,3; 7,0; 6,2; 6,6; 6,2
n=8; $\bar{x}$ = 6,61; s = 0,401; VK = 6 %

Die Standards wurden in Gruppen zu jeweils fünf oder sechs Standards gemessen. Es sind zunächst jeweils gruppenweise die Meßwerte x, die Anzahl der Meßwerte n, der Mittelwert $\bar{x} = \Sigma x/n$, die Standardabweichung

$$s = \sqrt{(\Sigma(x - \bar{x})/(n - 1)}$$

$$= \sqrt{(\Sigma x^2 - (\Sigma x)^2/n) / (n - 1)}$$ und der

Variationskoeffizient VK = $s/\bar{x} \cdot 100$ % aufgeführt. Anschließend sind unter "Gesamt" dieselben Werte für alle Werte eines Standards aufgeführt. Dies entspricht den Qualitätsparametern "von Tag zu Tag".

Die 105 Meßwerte der Standards (200, 100, 50, 20, 10, 5, 2 nmol·l^{-1}) sind normalverteilt (Abb. 27). Bei der Funktion einer Gauß'schen Normalverteilung

$$P(x) = 1/(\sigma\sqrt{2\pi}) \cdot \exp(-1/2 ((x-\mu)/\sigma)^2)$$

läßt sich $(x-\mu)/\sigma = c$ setzen. Es entsteht die standardisierte Normalverteilung

$$f(c) = 1/\sqrt{2\pi}\exp(-c^2/2)$$

mit dem Mittelwert $\bar{x} = 0$ und $s = 1$. Eine Tabelle (46) gibt den Wert des Integrals $F(c) = \int f(c)dc$

für c=1 (x + s x x-s); F(c) = 0,683

für c=2 (x + s x x-2s); F(c) = 0,954

für c=3 (x + 3s x x-3s); F(c) = 0,997

für c=4 (x + 4s x x-4s); F(c) = 1,0

Bei den gemessenen Werten sind die Größen

für c=1 F(c) = 0,648

für c=2 F(c) = 0,943

für c=3 F(c) = 0,981

für c=4 F(c) = 1,0

An der Bestimmungsgrenze gilt, daß mit über 99% Wahrscheinlichkeit die gefundenen Meßwerte von Null unterschieden sein sollen. Für zwei Meßwerte x_{gr} = Bestimmungsgrenze und x_o = Nullwert gilt dann (46,84):

$$t(99,f) = (x_{gr} - x_o) / s_d \cdot \sqrt{n_{gr} \cdot n_o / (n_{gr} + n_o)}$$

mit $$s_d^2 = ((n_{gr}-1)s_{gr}^2 + (n_o-1)s_o^2) / f$$

und $$f = n_{gr} + n_o - 2$$

Mit den Werten der Tabelle 16 und den Signifikanzschranken der Student-Verteilung (46) ergibt sich für einen Meßwert $x_{gr} = 1\ nmol \cdot l^{-1}$ nur 95 % Wahrscheinlichkeit für einen wahren Unterschied vom Nullwert, für einen Meßwert $x_{gr} = 2\ nmol \cdot l^{-1}$ ergibt sich diese Wahrscheinlichkeit zu über 99,9 %. Damit wird die Bestimmungsgrenze

$$x_{gr} = 2\ nmol \cdot l^{-1}.$$

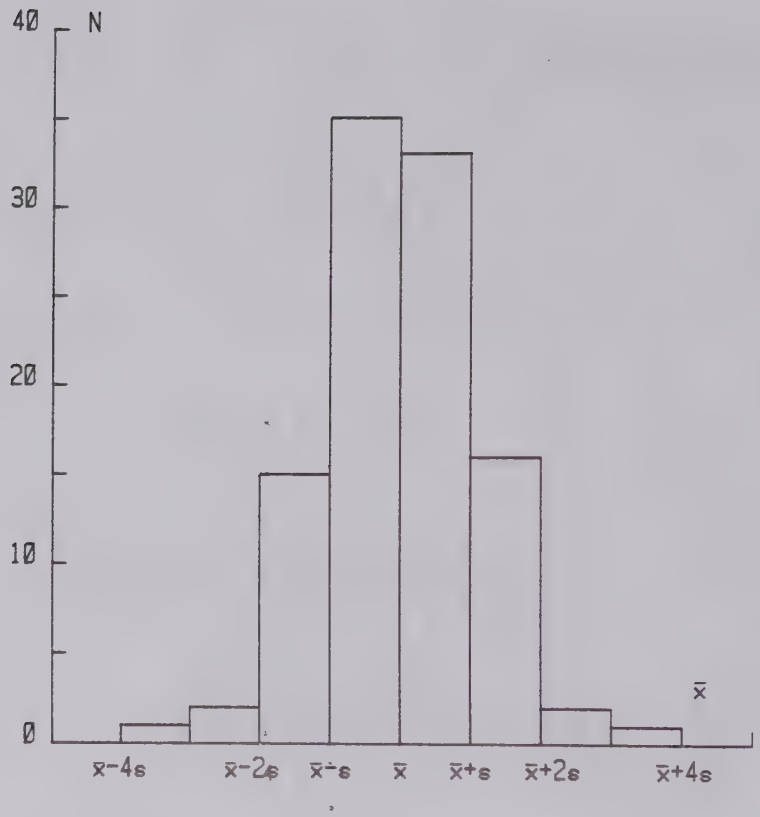


Abbildung 27: Verteilung der Standardmeßwerte im automatischen Iodanalysator.

Aufgetragen sind die Intervalle x $\pm$ s gegen die Anzahl der in diesen Intervallen auftretenden Ereignisse aus der Gesamtheit der 105 Meßwerte. Die Verteilung entspricht einer Gaußschen Normalverteilung.

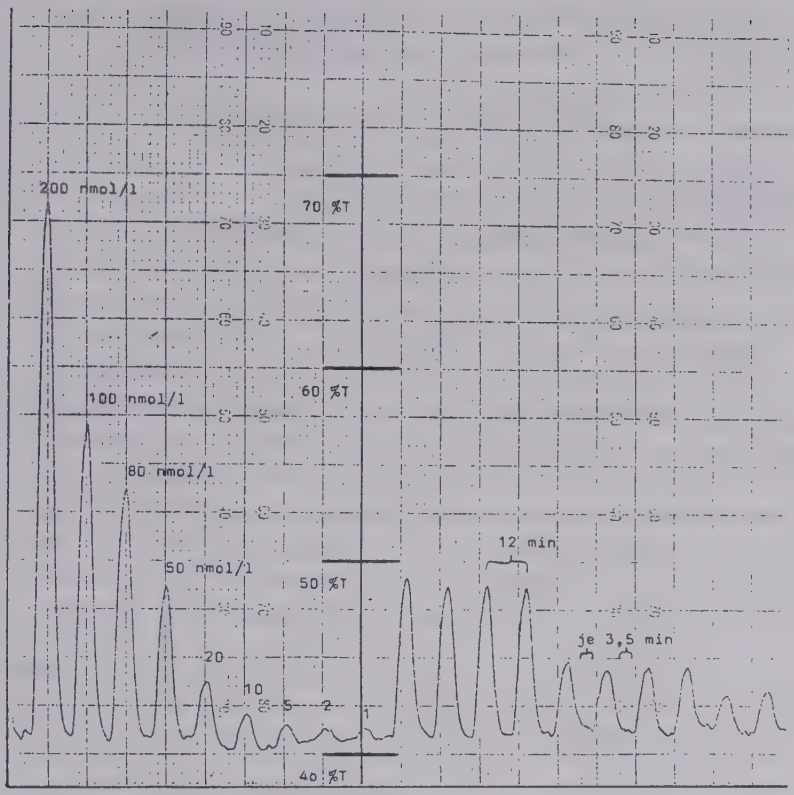


Abbildung 28: Standardkurve des automatischen Iodanalysators

Aufgetragen ist die Ce(IV)-Transmission (verstärkte Spannung der Photozelle) gegen die Zeit. Aufnahmebedingungen: Probennahmezeit 4 min, Leerwert-Zeit: 8 min, Probenwechselzeit: 12 min. Dies entspricht einer Meßfrequenz von 6 Proben/h. Die Probenwechselzeit kann auf 8,5 min verkürzt werden, es werden dann 7 Proben/h gemessen. Bei noch schnellerem Probenwechsel sind bei einer Folge von hohen und niedrigen Proben die "peaks" nicht mehr genügend getrennt.

Die Meßwerte der Standards (100 - 2 nmol·l^{-1}I) (Abb. 28) ergeben nach linearer Regression die Funktion

$$T_r = 0{,}406 + 0{,}176\ (I)$$

umgeformt

$$(I) = -\ 2{,}31 + 5{,}68\ T_r \quad \text{(Abb. 29)}$$

Damit erhält man aus den gemessenen Werten der Kontrolle mit x = 6,61 $\pm$ 0,4 den Wert I = 35,3 $\pm$ 2 nmol·l^{-1} für die Kontrollprobe.

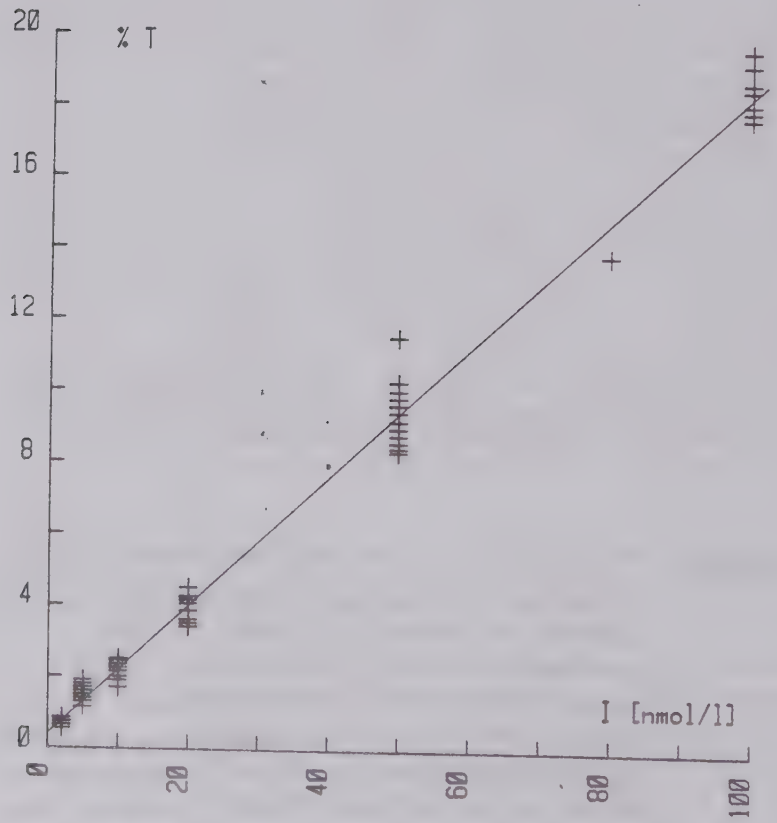


Abbildung 29: Eichgerade der Iodidstandards im automatischen Iodanalysator.

Es ist die relative Transmission % $T_r = T_I - T_o$ gegen die Iodidkonzentration aufgetragen.

2. Trennung von Iodid und iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln

2.1. Chromatographie auf lipophiler Matrix

Viele gängige Röntgenkontrastmittel sind die Salze iodierter aromatischer Carbonsäuren und werden bei der Chromatographie auf lipophilen Matrices wie LiChroprep^{R} RP-8 (Merck) zurückgehalten. Iodid geht wie Chlorid keine Wechselwirkung mit dieser Matrix ein und läuft im Totvolumen durch die Säule. Zur Erhöhung der nichtionnischen Wechselwirkungen wurden die Salze durch Ansäuern in die freie Säure überführt. In dieser Form sind die Kontrastmittel in Wasser nur schlecht löslich. Die Probe muß deshalb vor der Aufgabe auf die Säule gefiltert werden. Die Retention der Kontrastmittel ist abhängig vom Alkoholanteil des Fließmittels und von der C-Kettenlänge des verwendeten Alkohols. Bei Versuchen mit einer Lobar^{R} RP-8 Säule (Merck) wurden folgende Retentionen gemssen:

Relative Retention (Iodid r = 1) ; p = 3 bar

$r_{rel.}$	Fließmittel	Kontrastmittel
6	5% Ethanol/4% Oxalsre./H_2O	Urovison
10	5% Ethanol/4% Oxalsre./H_2O	Biliscopin
5	2,5% n-Propanol/ 4% Oxalsäure/H_2O	Urovison
2	1% n-Butanol/ 4% Oxalsäure/H_2O	Urovison

Tabelle 17: Relative Retentionen von Kontrastmitteln auf einer Lobar^{R} RP-8 Säule (Merck)

Versuchsbedingungen: p = 3 bar; Pumpe: Duramat

Die Probe wird in einer Spritze mit Alkohol und Oxalsäure vermischt und durch ein Filter auf die Säule gegeben. Nach der Trennung muß die Säule wegen anderer aus Urin und Serum adsorbierter Substanzen mit Ethanol gespült und dann wieder equilibriert werden.

Bei diesem Verfahren werden Iodid und Chlorid nicht getrennt. Das Iodid läßt sich daher nach der Trennung nicht mit der ionensensitiven Elektrode bestimmen. Deshalb wurde dieser Weg nicht weiter verfolgt.

2.2. Trennung auf Ionenaustauscher

Iodid kann mit Perchlorat nach Chlorid aus Anionenaustauschern eluiert werden. Daher ist eine Trennung von Kontrastmitteln, Chlorid und Iodid auf Anionenaustauschern möglich. Die Trennung ist bei gleichbleibender Säulengröße abhängig von der Korngröße des Säulenfüllmaterials und von der Durchflußgeschwindigkeit. Bei Versuchen mit verschiedenen Ionenaustauscherfabrikaten unterschiedlicher Korngröße wurden folgende Wiederfindungsraten von Radioiodid gemessen:

Fabrikat	Geschwindigkeit $ml.h^{-1}$	Wiederfindung von $^{125}I^-$
Lewatit MP 5080	15	91 %
0,1 - 0,25 mm	10	95 %
(60-150 mesh ASTM)		
Dowex 1X2	25	75 %
0,08 - 0,04 mm	10	96 %
(200-400 mesh)		
Dowex 1X8	20	93 %
0,0 - 0,04 mm		
(200-400 mesh)		
Amberlite CG 400 II a.g.		
0,08 - 0,04 mm	20	98 %
(200-400 mesh)		

Tabelle 18: Wiederfindung von ^{125}Iodid nach Trennung auf verschiedenen Ionenaustauschern.

Die Trennungen wurden auf 300 mg Ionenaustauscher (etwa 1 ml Harz in Pasteurpipette) mit je 10 ml Proben-, Spül- und Elutionsvolumen durchgeführt.

Die Trennungen von Patientenproben wurden mit folgendem Verfahren durchgeführt:

100 g Ionenaustauscher (Amberlite^{R} CG 400 p.a., 200-400 mesh (Serva)) wurden drei- bis viermal mit 200-ml-Portionen 2N Natronlauge kurz gerührt, mit aqua dest. gewaschen, abfiltriert und luftgetrocknet (T<30° C). In Minisäulen (Pasteurpipetten) wurden je 100 mg Ionenaustauscher (ca. 300 µl) - aufgeschlämmt mit 1 - 2ml aqua dest. - einpipettiert und mit einer 3 - 5 mm hohen Schicht Quarzsand bedeckt. Der Ionenaustauscher wurde mit je 2 ml einer 50 % (w/v) $NaClO_4$-Lösung in die Perchloratform überführt und mit 2 ml aqua dest. gespült. Die filtrierten oder zentrifugierten Serum- oder Urinproben wurden mit 0,33 $g \cdot l^{-1}$ $NaClO_4$ versetzt. Mit einer Schlauchpumpe wurden jeweils 2 ml (Fließgeschw.: 0,3 $ml \cdot min^{-1}$) oder 5 ml (Fließgeschw.: 0,1 $ml \cdot min^{-1}$) Probe auf die Säulen gegeben. Unter diesen Bedingungen halten die Säulen etwa 97 % des Iodids zurück. Die Eluate enthielten 70 - 80 % des Kontrastmittels. Bei höherer Fließgeschwindigkeit hielten die Säulen nur 70 - 80 % des Iodids zurück. Weitere 20 - 30 % des adsorbierten Kontrastmittels wurden mit 2 ml (Fließgeschw.: 0,1 $ml \cdot min^{-1}$) einer Lösung von 8,5 g $NaNO_3$ und 0,33 g $NaClO_4$ in 1 l 30 % Ethanol eluiert. Mit 5 ml (Fließgeschw.: 0,1 $ml \cdot min^{-1}$) einer Lösung von 5 $g \cdot l^{-1}$ $NaClO_4$ wurde dann das gesamte Iodid und ein Rest von 0,1 bis 1 % des Kontrastmittels von der Säule eluiert.

In dieser letzten Fraktion sind das gesamte Iodid und Spuren von Kontrastmittel enthalten. Bei über 100-fachen Kontrastmittelüberschüssen gibt die Gesamtiodmessung im Automaten daher falsche zu hohe Werte, bei Iodidkonzentrationen unter 100 $nmol \cdot l^{-1}$ sind die mit der Iodidelektrode erhaltenen Meßwerte zu hoch. In diesen Fällen wurde die letzte Fraktion 1:15 verdünnt (auf 0,33 $g \cdot l^{-1}$ $NaClO_4$) und die Trennung wiederholt. Nach Elution mit 2 ml einer 33,3 $g \cdot l^{-1}$ $NaClO_4$-Lösung betrug die Verdünnung nur noch 17 % der ursprünglichen Konzentration. Nun ließ sich das Iodid im automatischen Iod-

analysator als Gesamtiod (zusammen mit dem 10^{-5}fachen des anfänglichen Kontrastmitteliods) nachweisen.

Zum Vergleich sind die Meßwerte von verschiedenen Urinproben mit den drei Bestimmungsmethoden in Tab. 19 aufgeführt.

Probe	Meßwert Gesamtiod (katalyt.)	Direktmessung mit ionensensitiver Elektrode	Messung nach Trennung mit ionensensitiver Elektrode
Kontrolle	390	4100	480
			420
			448
			668
D5	297	2080	460
D10	291	3010	440
O5	386	2400	560
O8	407	4300	540
O9	352	2200	465
O10	385	2900	594
O11	429	2900	618
O13	219	2640	400
R2	292	7200	510
R3	404	2740	680
S4	342	3200	520

Tabelle 19: Gesamtiod- und Iodidbestimmung in Urinen mit verschiedenen Methoden

Gesamtiod bedeutet katalytische Bestimmung des Iodgehalts im Automaten. Direktmessung ist die Bestimmung mit Standardaddition und Ionenstärkeausgleich direkt im Urin mit der Iodidelektrode. Der dritte Wert ist die Bestimmung mit der Iodidelektrode in der letzten Fraktion der gleichen Probe nach der Trennung.

Bei der Bestimmung von Iodid mit der Iodidelektrode direkt in Urinen wurden auch bei Standardaddition und Ionenstärkeausgleich im Durchschnitt die 10fachen der tatsächlich vorhandenen Iodidkonzentrationen gemessen. Die größten Abweichungen waren dabei das 25- bis 30fache.

Nach der Abtrennung von Iodid über Ionenaustauschern betrugen die Meßwerte im Durchschnitt noch das 1,4fache der tatsächlichen Konzentration. Die größte Abweichung war das 1,8fache des Meßwertes mit der automatischen katalytischen Bestimmung.

Die Wiederfindung von Iodid wurde in sechs verschiedenen Urinproben mit einem ^{125}I-Traceriodid überprüft. Dabei wurden die folgenden Wiederfindungsraten gemessen (Imp.·min^{-1}).

Probe:	11902	12183	12451	12031	12045	12339
Eluat:	12034	11508	12044	11278	11894	11983
Wieder-findung:	1,01	0,95	0,97	0,94	0,99	0,97

Die mittlere Wiederfindung betrug 0,97 $\pm$ 0,026 (97 $\pm$ 2,6 %).

3. Iod- und Iodidbestimmungen

Die Iodidbestimmungen in Serum und Urinen wurden mit der Iodidelektrode und mit dem automatischen Iodanalysator vorgenommen.

Zur Bestimmung mit der Iodidelektrode (Modell Orion 94-53 mit Referenzelektrode Orion 90-02) wurde das Iodid mit der beschriebenen Methode abgetrennt. 4 ml der Meßlösung wurden mit 1 ml Ionenstärkeangleicher (10 M $NaNO_3$) vermischt und in einem Kunststoffbecher (Ø = 3 cm) unter Rühren mit einem Magnetrührer gemessen. Nach Addition von 100 µl eines Iodidstandards (je nach Probenkonzentration 0,1 bis 10 $mmol \cdot l^{-1}$) wurde das Potential erneut gemessen. Vor jeder Meßreihe wurde jeweils eine Standardreihe mit 5 Standardproben bestimmt.

Zur Bestimmung mit dem automatischen Analysator wurden normale Seren 1:20 und Urine 1:10 mit 0,02 N Natronlauge verdünnt und so gemessen. Die Alkalisierung war notwendig, weil in offenen Gefäßen aus wässrigen neutralen Iodidstandards ein Verlust von Iodid auftritt. Vereinzelt wurden auch bei Urinproben Verluste von Iodid nach offenem Stehen an der Luft festgestellt, die nach Alkalifizierung nicht auftraten.

In den Serum- und Urinproben von Patienten nach Kontrastmittelgabe wurde zunächst das Gesamtiod im automatischen Analysator bestimmt. Nach der Abtrennung des Iodids mit der beschriebenen Methode wurde dieses mit der Iodidelektrode oder bei zu niedrigen Konzentrationen mit der katalytischen Methode bestimmt.

3.1. Iodidbestimmung im Serum

Vor Einführung der Trennmethode mittels Ionenaustauscher wurde anstelle von Iodid der Iodgehalt des Serum-Ultrafiltrats (Serum- U.F.) bestimmt. Dazu stand eine Druckfiltrationsapparatur der Firma Millipore zur Verfügung.

Im Serum-U.F. von gesunden Personen sollte nach Abtrennung aller Bestandteile mit einem Molekulargewicht über 1000 im wesentlichen nur das Serumiodid enthalten sein.

GLÖBEL (64) gibt einen Wert von 8 $nmol \cdot l^{-1}$ = 0,1 $\mu g \cdot dl^{-1}$ für das Plasmaiodid an; die Differenz zwischen seinen Mittelwerten für Plasmagesamtiod und Plasma-PBI - welche das Plasmaiodid angeben müßte - beträgt allerdings 100 $nmol \cdot l^{-1}$ = 1,3 $\mu g \cdot dl^{-1}$. Eigene Meßwerte von 18 Probanden ergaben anfänglich einen Mittelwert von 2,4 $\pm$ 1,3 $\mu g \cdot dl^{-1}$. Dieser Wert lag hoch über beiden Werten von GLÖBEL. Die Ursache für diesen Unterschied lag offensichtlich in der Durchführung der Ultrafiltration: etwa 5 ml Serum werden in ein Druckfiltrationsgefäß (Abb. 29) gegeben und unter Rühren (Magnet) durch die Filtermembran (Pellicon PSAC von Millipore; nominelle Abtrenngrenze bei Molekulargewicht über 1000) druckfiltriert (p = 4 bar). Bei zu leichtem Zudrehen des unteren Gewindes war meist die Druckzelle nicht dicht, bei zu starkem Zudrehen verwarf sich die Membran. Dadurch wurde vermutlich die filtrierende Schicht auf der Trägermembran beim Rühren beschädigt und damit war die Abtrennung aller Moleküle über der Nominalgrenze nicht mehr gewährleistet.

Abbildung 29:
Druckfiltrationsgefäß

Erst durch Umwickeln des unteren Gewindes mit Teflondichtungsband war eine Dichtigkeit ohne übermäßiges Andrehen des unteren Gewindes erreichbar.

So wurde in zwei Serumpools ein ultrafiltrierbares Serumiod mit Konzentrationen von 77 und 55 $nmol \cdot l^{-1}$ (0,7 und 1 $\mu g \cdot dl^{-1}$) gefunden. Dieser Wert hat die Größe der Differenz des Plasma-PBI und des Plasmagesamtiods von GLÖBEL (64).

Nach der Abtrennung des Iodids auf dem Ionenaustauscher wurde in 12 Proben ein Mittelwert von 0,3 $\pm$ 0,17 $\mu g \cdot dl^{-1}$ im Bereich von 0,1 - 0,6 $\mu g \cdot dl^{-1}$ gemessen. Dieser Wert liegt in der Größe des in den Geigy-Tabellen angegebenen Wertes von 0,28 $\mu g \cdot dl^{-1}$ für anorganisches Iod im Serum mit einem Bereich von 0,01 - 0,5 $\mu g \cdot dl^{-1}$ (46). Er ist wesentlich höher als der von GLÖBEL (64) angegebene Mittelwert von 0,1 $\mu g \cdot dl^{-1}$ (Bereich: 0,01 - 6 $\mu g \cdot dl^{-1}$).

3.2. Iodbestimmung im Klinikessen

Von jedem Essen wurde ein Aliquot (etwa 1/3) abgewogen und mit einem Haushaltsmixer zerkleinert. Es wurde so viel Wasser zugegeben, daß ein dickflüssiger Brei entstand. Davon wurden jeweils 100 ml mit 100 ml aqua dest. und 8 g Natriumhydroxidplätzchen versetzt und etwa 1 h gerührt. Diese alkalische Suspension wurde weiterverdünnt auf einen Gehalt von etwa 2 - 5 % des Essens. Davon wurden je etwa 5 ml mit einem Ultraschallhomogenisator behandelt und anschliessend im automatischen Iodanalysator gemessen. Die Proben wurden jeweils bis zur linearen Konstanz der Konzentration weiterverdünnt. Zusätzlich wurden zu Stichproben innere Standards zugegeben.

Die hohe Verdünnung auf 5 - 2 % ist notwendig, weil bei höheren Konzentrationen die Veraschung und Oxidation des Iods nur unvollständig verläuft. Es wird dann nur ein Teil des vorhandenen Iods gemessen:

Beispiel:

Mittagessen vom 24.8.1982

Suppe (1/3)	104 g
Nudeln (1/3)	70 g
Hackbraten (1/3)	38 g
Soße, Pilze (1/3)	34 g
Tomate, Salat (1/3)	56 g
1/2 Pfirsich, Saft (1/3)	41 g
1/3 Normalessen:	343 g

343 g + 100 ml aqua dest. im Mixer zerkleinert,
davon 100 ml + 100 ml aqua dest. + 8 g NaOH gerührt,

(343 / (343 + 100)) x (100 / 200)	= 38,7 %
1 : 4 weiter verdünnt	= 9,7 %
weiter verdünnt bis auf 1 : 9	= 4,3 %
weiter verdünnt bis auf 1 :18	= 2,15 %

Folgende Iodkonzentrationen in den Proben wurden gemessen:

Bei Verdünnung 9,7 % : Probenmeßwert :	46 nmol $I \cdot l^{-1}$
4,3 %	45 nmol $I \cdot l^{-1}$
2,15 %	23 nmol $I \cdot l^{-1}$

Aus den Meßwerten der unterschiedlichen Verdünnungen wurde die jeweilige scheinbare Ausgangskonzentration rückgerechnet.

Bei Verdünnung 9,7 % scheinbare Ausgangskonz.:	474 nmol $\cdot l^{-1}$
4,3 %	1050 nmol $\cdot l^{-1}$
2,15 %	1070 nmol $\cdot l^{-1}$

Blieb die scheinbare Ausgangskonzentration konstant, so wurde eine vollständige Oxidation des Iods in der Probe als gegeben angenommen. Diese Konzentration wurde dann zur Berechnung des Iodgehalts des jeweiligen Essens verwendet:

Iodgehalt des Mittagessens: 2 x 0,343 x (1050 + 1070)/2
= 1090 nmol Iod
= 138 µg Iod.

Mit dieser Methode wurden die Werte der Tabelle 4 erhalten.

D. LITERATURVERZEICHNIS

1) Neubert, D.
Schilddrüsenhormon
in: Physiologie des Menschen, Hrsg. Gauer, O.H.,
Bd. 19, Endokrinologie II; Urban & Schwarzenberg
München, Wien, Baltimore (1977), 65

2) Horster, A., G. Klusmann, W. Wildmeister
Der Kropf: eine endemische Krankheit in der
Bundesrepublik?
Dtsch.Med.Wschr. 100 (1975), 8

3) Steck, A., B. Steck, M.P. König, H. Studer
Auswirkungen einer verbesserten Iodprophylaxe
auf Kropfendemie und Iodstoffwechsel
Schweiz.Med.Wschr. 102 (1972), 829

4) Bürgi, H., H. Baumgarter, G. Steiger
Gibt es eineobere Verträglichkeitsgrenze der
alimentären Iodzufuhr?
Schweiz.Med.Wschr. 112 (1982), 2

5) Habermann, J., H.G. Heinze, K. Horn, R. Kantlehner,
I. Marschner, J. Neumann, P.C. Scriba
Alimentärer Iodmangel in der Bundesrepublik Deutschland
Dtsch.Med.Waschr. 100 (1975), 1937

6) Wolff, J.
Physiological aspects of iodide excess in relation
to radiation protection
J.Mol.Med. 4 (1980), 151

7) Wolff, J.
Iodine homeostasis
in: "Regulation of thyroid function", Hrsg.:
E. Klein & D. Reinwein, Schattauer, Stuttgart 1976

8) Nagataki, S., Ingbar, S.
Relation between qualitative and quantitative alteration in thyroid hormone synthesis induced by varying doses of iodide
Endocrinology 74 (1964), 731

9) Sachs, V.A.
Bread iodine content and thyroid radioiodine-uptake. A tale of two cities.
Brit.med.J. 1972/I, 79

10) Elfving, S.
Studies on the naturally occuring goitrogen 5-vinyl-2-thiooxazolidone.
Annals of clinical research 12, suppl. 28, (1980)

11) Hettche, H.O.
Epidemiologie und Ätiologie der Struma in 100 Jahren Forschung
Arch.Hyg. 140 (1956), Heft 1/2

12) Taterka, W.
Sind Iodmangel oder Iodfehlverwertung die Ursachen der degenerativen Strume?
Schweiz.Med. Rundschau (Praxis) 62 (1974), 783

13) Schmid, M., C. Schulthess, H. Bürgi, H. Studer
Iodmangel ist in der Schweiz immer noch endemisch.
Schweiz.Med.Wschr. 110 (1980), 1290

14) Kallee, E.
Therapie thyreotoxischer Krisen
Dtsch.Med.Wschr. 99 (1974), 1369

15) Steidle, B., S. Grehn, F.J. Seif
Iodinduzierte Hyperthyreosen durch Kontrastmittel
Dtsch.Med.Wschr. 104 (1979), 1435

16) Vidor, G.I., J.C. Stewart, J.R. Wall, A. Wangel, B.S. Hetzel
Pathogenesis of iodine induced thyrotoxicosis. Studies in Northern Tasmania
J.Clin.Endocrin. 37 (1973), 901

17) Hemken, R.W.
Factors that influence the iodine content of milk and meat
J. Animal Sci. 48 (1979), 981

18) Habermann, J., K. Horn, P.C. Scriba
Alimentary iodine deficiency in the Federal Republic of Germany: Current inefficiency of goiter prophylaxis
Nutr.Metab. 21 (Suppl. 1) (1977), 45

19) Heinze, H.,
Blande Struma
Therapiewoche 32 (1982), 27

20) Scriba, P.C.
Strumaprophylaxe - wann endlich?
Dtsch.Med.Wschr. 107 (1982), 843

21) Kalle, E., R. Wahl, G. Dohm, E. Fessler
Thyrotoxicosis induced by iodine-containing drugs
J.Mol.Med. 4 (1980), 221

22) Pickardt, R.
Iodinduzierte Hyperthyreose
Dtsch.Med.Wschr. 107 (1982), 1219

23) Schönberger, W., W. Grimm
Transiente Hyperthyreosen durch iodhaltige Desinfizientien bei Neugeborenen.
Dtsch.Med.Wschr. 107 (1982) 1222

24) Breuel, H.,P., D. Emrich, P. Fischer, A. Gilak, C. Winkler
Veränderungen der Schilddrüsenfunktion durch Röntgenkontrastmittel bei Schilddrüsengesunden
Med.Klin. 74 (1979), 1442

25) Pilz-Mittenburg, W., Kallee, E.
in Vorbereitung

26) Pilz-Mittenburg, W., Kallee, E.
Getrennter Nachweis von Iodid und iodierten Röntgenkontrastmitteln. in Vorbereitung

27) Pilz-Mittenburg, W., Kalle, E.
Abspaltung von Iodid aus iodierten Röntgenkontrastmitteln im menschlichen Körper
in Vorbereitung

28) Heinrich, H.D., E.E. Gobbe, B. Meineke, D.H. Whang
Qualitative "in vivo"-Untersuchungen zur vollständigen Hemmung der Gesamtkörperinkorporierung und Retention des $^{131}I^-$ beim Menschen
Atomkernenergie 11-14 (1966), 83

29) Chesney, A.M., T.A. Clawson, B. Webster
Endemic goitre in rabbits. I. Incidence and characteristics.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 43 (1928), 261

30) Merke, F.
Die Eiszeit als primordiale Ursache des endemischen Kropfes.
Schweiz.Med.Wschr. 95 (1965), 1183

31) Hoover, W.L., J.R. Melton, P.A. Howard
Determination of iodide in feeds and plants by ion-selective electrode analysis
Journal of the AOAC (Vol. 54, No4, 1971, 760)

32) Arino, H., H.H. Kramer
Determination of specific activity of 131-I-solutions via an iodide electrode
Nuclear Applications 4, (1968), 356

33) Iodide in milk
Applications bulletin No. 19
Orion Research / Colora Meßtechnik GmbH, Lorch

34) Paletta, B.
Über die direkte elektrometrische Bestimmung von Iodid- und Iodationen
Mikrochim.Acta 6 (1969), 1210

35) Craven, S., M.C. Griffith
Iodine determination in milk by iodide specific ion electrode and X-ray fluorescence spectrometry
Aust. J. Dairy Techn., June (1977), 75

36) Westerlund-Helmerson, U.
Determination of iodine and fluorine in selenium
Anal.Chem. 43,8 (1971), 1120

37) Paletta, B., K. Panzenbeck
Elektrometrische Iodbestimmung in organischem Material.
Clin.Chim.Acta 26 (1969), 11

38) Novkirishka, M., G. Michailov, R. Christova
Determination of sulphide in industrial waste waters and sewage waters via an iodide sensitive electrode
Fresenius Z. Anal.Chem. 305 (1981), 411

39) Gilak, A.
Eine Methode zur direkten Bestimmung von geringen Iodidkonzentrationen in wässrigen Lösungen sowie im Serum mit Hilfe von Elektroden mit Ionen-selektiven Membranen
NucCompact 10 (1970), 227

40) Dencks, A., R. Neeb
Ansprechzeiten an Festkörpermembranelektroden (I^-, Cl^-) bei schnellen Konzentrationsänderungen in strömenden Lösungen.
Fresenius Z. Anal.Chem. 297 (1979) 121

41) Dencks, A., R. Neeb
Ansprechzeitkurven an ionenselektiven Festkörper-membranelektroden bei schnellen Konzentrationsände-rungen in strömenden Lösungen
Fresenius Z. Anal.Chem. 298 (1979) 131

42) Camman, K.
Fehlerquellen bei Messungen mit Ionenselektiven Elektroden
in: Analytiker Taschenbuch Bd. 1 Hrsg. H. Kienitz; Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1980)

43) Camman, K.
Das Arbeiten mit ionenselektiven Elektroden
Springer 1973

44) Gran, G.
Determination of the equivalent point in potentiometric titrations II
The Analyst 77 (1952), 661

45) Orion Kat. No. 9 0 00 90

46) Wissenschaftliche Tabellen
Documenta Geigy, 7. Auflage 1968

47) Analytischer Methoden Führer
Orion Research, 9. Ausgabe 1979

48) Müller, G.O.
Grundlagen der Stöchiometrie
S. Hirzel, Leipzig, 6. Aufl. 1967

49) Instruction Manual halide electrodes
Orion Research 1977, Cambridge U.S.A.

50) Zachmann, H.G.
Mathematik für Chemiker
Verlag Chemie 1972;

51) Sandell, E.B., I.M. Kolthoff
Chronometric catalytic method for the determination of micro quantities of iodine.
J.Am.Chem.Soc. 56 (1934), 1426

52) Kontaxis, N.E., D.E. Pickering
A micro-method for the determination of butyl-extractable hormonal iodine in serum
J.Clin.Endocrin.Metab. 18 (1958), 774

53) Foss, O.P., L.V. Hankes, D.D. van Slyke
A study of the alkaline ashing method for determination of protein-bound-iodine in serum.
Clin.Chim.Acta 5 (1960), 301

54) Acland, J.D.
The estimation of serum-protein-bound iodine by alkaline incineration
Biochem. J. 66 (1957), 177

55) Strickland, R.D., C.M. Maloney
Determining protein-bound iodine
Anal.Chem. 29 (1957), 1871

56) Gstrein, H., B. Maichin, P. Eustaccio, G. Knapp
Eine mechanisierte katalytische Meßtechnik zur störungsfreien Bestimmung von Iodspuren in anorganischen und organischen Matrices.
Mikrochim.Acta (1979), 291

57) Lauber, K.
Iodine determination in biological material. Kinetic measurement of the catalytic activity of iodide.
Anal.Chem. 47 (1957), 769

58) Knapp, G., H. Spitzy
Ein neues System zur automatischen PBI-Bestimmung.
Clin.Chim.Acta 30 (1970), 119

59) Knapp, G., H. Spitzy
Eine Apparatur zur automatischen Iodbestimmung im Nanogrammbereich
Talanta 16 (1969), 1361

60) Protein-bound iodine (PBI) by automatic digestion.
Technicon AutoAnalyzer Methodology: method file N-56 (1970)

61) Widdowson, G.M., Northam, B.E.
A partially automated method for the determination of serum protein-bound iodine
Clin.Chim.Acta 8 (1963), 636

62) Kutzim, H.
Klinische und experimentelle Erfahrungen bei der Bestimmung des eiweißgebundenen Iods im Serum mit Hilfe des AutoAnalyzers
Technicon bibliography 182

63) Riley, M., N. Gochman
A fully automated method for the determination of protein-bound iodine
Technicon Int. Symposium, 1964
Technicon bibliography 1088

64) Glöbel, B.
Iodbestimmung in Plasma und biologischen Flüssigkeiten im nmol/l-Bereich mittels AutoAnalyzer
J.Clin.Chem.Clin.Biochem. 15 (1977), 499

65) Geiseler, D., H.M. Frauer
On-line-Betrieb eines AutoAnalyzers
AutoAnalyzer-Innovationen: Problemlösungen in Medizin, Forschungund Industrie; Bd. 1 Sektion Medizin: Dokumentation der Vorträge d. Technicon-Symposiums 1978; Red. Höf, S. 1979 Technicon GmbH, Bad Vilbel

66) Kortüm, G.
Einführung in die chemische Thermodynamik
5. Aufl., 1966; Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstraße

67) Hofmann, K.A.
Anorganische Chemie
Hrsg. U. Hofmann; W. Rüdorff
19. Aufl., 1966; Friedr.Vieweg & Sohn, Braunschweig

68) Cotton, F.A., Wilkinson, G.
Anorganische Chemie
3. Aufl. 1974, Verlag Chemie GmbH Weinheim/Bergstraße

69) Barrow, G.M.
Physikalische Chemie
2. Aufl.1972, Bohmann Verlag, Wien

70) Rodriguez, P.A., H.L. Pardue
Kinetics of the iodide-catalyzed reaction between cerium(IV) and arsenic(III) in sulfuric acid medium
Anal.Chem. 41 (1969), 1376

71) Lein, A., N. Schwartz
Ceric sulfate - arsenious acid reaction in micro-determination of iodine
Anal.Chem. 23 (1951), 1507

72) Stolĉ, V.
Optimal conditions for the catalytic action of iodine in the Sandell-Kolthoff reaction.
Mikrochim.Acta 1961, 710

73) Knapp, G., G. Spitzy
Untersuchungen zur Optimierung der Reaktionsbedingungen für die katalytische Iodwirkung auf das System Ce(IV)-Arsenige Säure (Eine modifizierte Sandell-Kolthoff Reaktion)
Talanta 16 (1969), 1353

74) Knapp, G., H. Leopold
Automatic digital system for quantitative kinetic analysis - application to catalytic determination of thyroid hormones
Anal.Che. 46 (1974), 719

75) Deman, J.
Iodine catalysis in the ceric-arsenite reaction. Role played by the chloride ion.
Mikrochim.Acta 1964; 67

76) Hoch, H., S.L. Sinnet, T.H. Mc Gavack
The determination of iodine in biologic material
Clin.Chem. 10(1964), 799

77) Anderson, R.C., J.A. Lasater, D. Lippmann
Halide catalysis in the reaction of cerium (IV) with arsenic (III)
J.Am.Chem.Soc. 71 (1949), 2577

78) Moore, R.L., Anderson, R.C.
Spectrophotometric studies on cerium(IV) sulfate complex ions
J.Am.Chem.Soc. 67 (1945), 167

79) Larsen, R.D., G. H. Brown
The structure of ammonium hexanitratocerate(IV) in solution
J.Phys.Chem. 68 (1964), 3060

80) Beineke, T.A., J. Delgaudio
The crystal structure of ceric ammonium nitrate
Inorg.Chem. 7 (1968), 715

81) Bächmann, K., K.H. Lieser
Redoxreaktionen in SO_4-Lösungen
Ber.Bunsenges.Physik.Chem. 67 (1963), 810

82) Hekman, P., C.A.M. van Ginneken
Rapid determination of renal contrast media in biological fluids by means of high-performance liquid chromatography
J. chromatography 182 (1980), 492

83) Helfferich, F.
Ionenaustauscher, Bd. I, Grundlagen
Verlag Chemie Gmbh; Weinheim/Bergstraße (1959)

84) Gottschalk, G.W.
Auswertung quantitativer Analysenergebnisse in: Analytiker Taschenbuch Bd. 1, Hrsg. H. Kienitz; Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1980)

85) Kallee, E.
Nutzen und Risiko der Iodprophylaxe bei Kernreaktorunfällen
Internist 22 (1981), 304

E. ANHANG

1. Programm zur Auswertung der Elektrodenpotentiale

Bei der Bestimmung der Konzentration eines Ions mit einer ionensensitiven Elektrode und einem "Ionen-meter" wird die Konzentration des Ions direkt in der Anzeige des Geräts angezeigt. Es fehlt eine Information über die Qualität der Messung. Diese Information liefert die Messung einer Standardkurve. Das Gütekriterium für die Eichkurve ist dabei der "Abstand" der gemessenen Punkte von der Kurve. Die beste Kurve durch alle Meßpunkte $x_i y_i$ wird durch eine Funktion $f(x)$ beschrieben, für die die Summe der quadratischen Abweichungen $M = (y_i - f(x_i))^2$ den kleinsten Wert erhält.
Im Fall der Konzentrationsabhängigkeit des Potentialunterschieds zweier Elektroden kann man in

$$E = E_o \pm S \log c$$

$\log c = x$ setzen. Dies ist die Funktion einer Geraden:

$f(x) = a + bx$. Für diesen Fall ist

$$M = \Sigma (y_i - a - b\, x_i)^2 \quad . \qquad (50)$$

Ein Minimum einer Funktion liegt dort vor, wo die erste Ableitung Null wird. Im betrachteten Fall muß also $\partial M/\partial a = 0$ und $\partial M/\partial b = 0$ sein. N Wertepaare $x_i y_i$ ergeben folgendes Gleichungssystem:

$$0 = y - Na - b\Sigma x$$

$$0 = xy - a\ x - b\Sigma x^2$$

Umformung führt zu den Gleichungen

$$b = (\Sigma xy - \Sigma x \Sigma y/N) \ / \ (\Sigma x^2 - (\Sigma x)^2/N)$$

$$a = (\Sigma x^2 \Sigma y - \Sigma xy \Sigma x) \ / \ (N\Sigma x^2 - (\Sigma x)^2)$$

sowie die Standardabweichung der Steigung

$$s_{byx} = \sqrt{(\Sigma y^2 - (\Sigma y)^2/N - b(\Sigma xy - \Sigma x \Sigma y/N))/(N-2)(\Sigma x^2 - (\Sigma x)^2/N))}$$

Ein anderes Verfahren ist die lineare Regression, der Rückschluß von den Mittelwerten der x- und y-Werte auf lineare Abhängigkeit. Umformen führt ebenfalls zu den obigen Gleichungen. Bei der linearen Regression wird als Qualitätskriterium üblicherweise der Korrelationskoeffizient

$$r = s_{xy} / (s_x s_y) \qquad (46)$$

angegeben. Er ist ein Maß für die stochastische Abhängigkeit der beiden Variablen x und y. Weder die Standardabweichung der Ausgleichsgeraden noch der Korrelationskoeffizient r geben eine direkte Schätzung der Unsicherheit eines einzelnen Meßpunktes. Als Fehlerabschätzung dient die mittlere quadratische Abweichung der einzelnen Meßpunkte von der Ausgleichsgeraden. Da sich y über Zehnerpotenzen ändert und nicht mit gleicher Genauigkeit in allen Bereichen gemessen wird, ist es sinnvoll, $\Delta y_i = y_i - a - bx_i$ auf y_i zu normieren. Man erhält die Größen

$$s' = \sqrt{(\Delta y_i / y_i)^2 / (N - 1)} \qquad \text{oder den}$$

$$\%\text{-Fehler} = 100 \sqrt{(\Delta y_i / y_i)^2 / (N - 1)}$$

Bei der Berechnung eines Wertes y aus der erhaltenen Funktion $f(x) = a+bx$ kann als Fehlerabschätzung die Toleranzgrenze

$$y = a + bx \pm t_{2\alpha} s_{y|x}$$

mit $$s_{y|x} = \sqrt{s^2_{byx} (s_x / N + (x - \bar{x})^2)}$$

dienen. Für 95 % Wahrscheinlichkeit wird in Tabellen der Wert $t_{2\alpha} = 2{,}5$ bei den angenommenen Standardpunkten auf der Kurve gefunden.

Bei der Berechnung der Konzentration mit Hilfe der Standardaddition ist die Abschätzung eines Fehlers wesentlich schwieriger, da hier unterschiedliche Genauigkeiten bei der Einstellung des Potentials bei unterschiedlicher Konzentration eine Rolle spielen. Eine physikalische sinnvolle Möglichkeit ist hier die mehrmalige Bestimmung einer Kontrollprobe. Aus diesen Meßwerten werden dann der Mittelwert und die Standardabweichung errechnet.

Für einen Tischrechner HP 9828A mit Plotter wurde ein Programm geschrieben, das folgende Aufgaben ausführt:

- Berechnung und Zeichnen einer Standardgeraden
- Fehlerabschätzung mit R, s_b, %-Fehler
- Konzentrationsberechnung nach Methode Standardadditon und aus der Eichfunktion mit Angabe der Toleranzgrenzen.

```
0: osr "file 0,
 Elektroden";
 ldk 1
1: fdf 2
2: rew
3: dim P[50];
 dim X[50];dim
 Y[50]
4: 1→r6
5: prt "E=S*lo
 c]+E[0]";spc ;
 dim D$[16];ent
 "Datum",D$;prt
 D$;spc
6: "Teil I":
7: fmt "Konz.",
 f2.0,"
      ...    [mol]
 ";wrt 0,r6;ent
 "",X[r6]
8: if flg13;gto
 "Teil II"
9: fmt "Pot.",
 f2.0,"
       ...    [mV]
 ";wrt 0,r6;ent
 "",Y[r6]
10: fmt f2.0,"
 ",e8.2,"[mol]";
 wrt 16,r6,X[r6]
 ;fmt f10.2,"
 [mV]"
11: wrt 16,Y[r6]
 ;spc
```

Programm für Elektrodenmessung

0: Display: "file o, Elektroden"
Sondertastenprogramm

2: Umspulen der Bandkassette

4: Zählspeicher auf 1

5: Drucker, Ausdruck: " E = S· log(c) + E(0)"
Display: Abfrage "Datum"
Eingabe bis zu 16 Zeichen

6: Teil I

7: Eingabe der Standardkurve mit Laufzahl (N)
Display: Abfrage "Konz. (N), ...(mol/l)"
Eingabe der Konzentration des Standards in mol/l

8: Ohne Eingabe erfolgt Sprung nach II

9: Display: Abfrage "Pot. (N), ...(mV)" Eingabe des Potentials in mV

10: Drucker: Ausdruck "Datum, Laufzahl, Konz., Pot.

```
-S*log[r]-E(0)
  .32

    00E-07[mol]
   -15.60   [mV]

 [illegible]

  3 2.[illegible]  [mol]
   -219.30   [mV]

12: log(X[r6])→X
 [r6]
13: r1+Y[r6]→r1;
 r2+X[r6]↑2→r2;
 r3+[illegible]→r3;r4+
 Y[r6]↑2→r4
14: r5+X[r6]*
 Y[r6]→r5;1+r7→
 r7;r6+1→r6
15: gto "Teil I"
16: "T[illegible]":
17: if [illegible] 0;
 jmp 2
18: gto
19: (r5-r1*r3/
 r7)/(r2-r1*r1/
 r7)→r8
20: r3/r7-r8*r1/
 r7→r9
21: [illegible](r5-r1*r3/
      [illegible](r2-r1↑2/
 [illegible]-r3↑2/
 [illegible]
22: [illegible]r3↑2/
 r7[illegible]5-r1*r3
 r7[illegible](r7-[illegible]+
 [illegible]↑2[illegible]
 r12
23: prt "S=",r8
 prt "E(0)=",[illegible]
 prt "R=",[illegible]
 prt "S(S)=",[illegible]
```

12: Transformation X in logX

13: Summenbildung:
$\sum x, \sum y$
$\sum x^2, \sum y^2$
$\sum xy$

17: Programmabbruch, wenn $\sum x=0$ oder $\sum y=0$

19-22: Lineare Regression y = a + bx
Berechnung:

$$s=b= (\sum xy-\sum x\sum y/N)/(\sum x^2-(\sum x)^2/N)$$

$$E(0)=a=\sum y/N - b\sum x/N$$

$$R = \sqrt{r^2} = ((\sum xy-\sum x\sum y/N)^2/(\sum x^2-(\sum x)^2/N))/(\sum y^2-(\sum y)^2/N)$$

$$S(S)= s_b = \sqrt{(\sum y^2-(\sum y)^2/N-b(\sum xy-\sum x\sum y/N))/((N-2)(\sum x^2-(\sum x)^2/N))}$$

23: Drucker: Ausdruck von Steigung, Nullpot., Regressionskoeff., Standardabweichung der Steigung und %-Fehler.

```
S=             -59.62
E(0)=          [illegible]9.35
R=               1.00
S(S)=          [illegible]
%Fehler=          .27
```

```
24: 1→r13
25: "Teil III":
26: (Y[r13]-r8*
 X[r13]↑r9)/Y[r1
 3]→A[r13]
27: r14+A[r13]↑2
 →r14
28: r13+1→r13;
 if r13<r7;gto
 "Teil III"
29: 100*√(r14/
 (r7-1))→r15;
 prt "%Fehler=",
 r15
30: [illegible]
31: [illegible]
32: [illegible]
33: [illegible]
34: [illegible] -7,50,-
 [illegible]0,0,1
35: plt -6.8,-
 240;lbl "↑ [ E
 ]"
36: 1→r16
37: "loop":plt
 X[r16],Y[r16],
 1;pen
38: cplt -.33,-
 .25
39: lbl "+"
40: cplt -.67,
 .25
41: r16+1→r16;
 if r1[illegible];gto
 "loop"
42: pen
43: pen# 1
44: X[1]→r17
45: plt r17,r8*
 [illegible]+r9;if r17<=
 [illegible]];r17+.1→r1
 7;jmp 0
46: pen#
47: stp
 1→r18;prt
 "===-==="; dim
 [illegible]0],C[50];
 [illegible]$[8]
48: [illegible] oben":flt
 2;r8→r19;prt
 "S=",r19;enp
 "S=",r19;prt
 "======";dim
 Z[56]
50: gto "$"
```

26-29: Berechnung von

$$\sum \Delta y_i^2 = \sum (y_i - f(x_i))^2$$

$$\% \text{ Fehler} = 100 \sqrt{\sum (\Delta y_i / y_i)^2 / (N-1)}$$

30-47: Plotten der Standardkurve:

30: Format: DIN A 4 hoch, linke unter Ecke der Plotterfläche

32: x-Achse

34: y-Achse

36-42: Punkte der Standardkurve zeichnen

43-46: Standardkurve zeichnen, Schrittweite 10 % des niedrigsten Standards

48: Teil II
Probenberechnung

49: Drucker: Ausdruck von S1
Display: Abfrage "S", mögliche Änderung des gespeicherten Wertes

50: Sprung zur Eingabe

```
=======
[illegible]=      -5.96[illegible]
[illegible]

======
```

```
51: "$$":
52: if flg13;
 gto 67
53: C/(B+C)*D→r2
 0
54: r20/(tn↑((F-
 E)/r19)-B/(B+
 C))→Z[r18]
55: if r7=0;gto
 61
56:    ↑2/r8↑2*
 2.5
57: r1/r7+(E-r3/
 r7)/(r8*(1-r21)
 )→r22
58: √r21/(r8*(1-
 r21))*√(r8↑2*
 (1-r21)*(r2-
 r1↑2/r7)/r7+(E-
 r3/r7))→r23
59: tn↑(r22+r23)
 →r25;tn↑(r22-
 r23)→r26
60: (r26+r25)/
 2→B[r18];(r25-
 r26)/2→C[r18]
61: fxd 0;prt
 "Probe",r18;
 flt 2;prt "[C]=
 ",Z[r18]
62: prt "C'=",
 B[r18]
63: if r7>0;C[r1
 8]/B[r18]*100→r
 24;prt "+/-%",

         r18

         ew

69: "$":fmt
70: fmt 1,"Probe
 N        2.0;wrt
          8
71: fmt 2,"Nr.
 ",f2.0,":
 V[Probe]";wrt
 .2,r18;ent "",B
72: fmt 3,"Nr.
 ",f2.0,":
 V[addiert]";
 wrt .3,r18;ent
 "",C
```

53,54: Berechnung der Konzentration nach $c = c_s V_s/(V_p+V_s)\ 1/(10^{E/S} - V_p/(V_p+V_s))$

56-60: Berechnung von:

$y_{+/-} = a + bx \pm 2{,}5 \cdot s_{yx}$

($t_{2\alpha}$ für 95% bei 5 Punkten = 2,5)

$c' = (y_+ + y_-)/2$

$+/-\ \% = (y_+ - y_-) \cdot 100$

61-63: Drucker: Ausdruck c,c', +/- %

<u>Eingabe der Probenwerte:</u>

Eingabe mit Laufzahl (N)

70: Drucker: Ausdruck "Probe (N)"

71: Display: Abfrage Volumen

"Nr.(N), V(Probe)...)

Eingabe Volumen in ml

72: "Nr.(N), V(add.)"

Volumen des add. Standards

73: "Nr.(N), c(add.)"

Konzentr. des add. Standards in $mol \cdot l^{-1}$

74: "Nr.(N), E(probe)"

```
73: fmt 4,"Nr.
 ",f2.0,":
 c[addiert]";
 wrt .4,r18;ent
 "",D
74: fmt 5,"Nr.
 ",f2.0,":
 E[Probe]";wrt
 .5,r18;ent "",E
75: fmt 6,"Nr.
 ",f2.0,":
 E[Probe+add.Sta
 ndard]  wrt .6,
 r18;ent "",F
76: if t=13;
 sto 67
77: sto "t$"
*8624
```

75: "Nr.(N), E (Probe + Standard)"
Eingabe der gemessenen Potentiale in mV

77: Sprung zur Berechnung

2. Programm zur Kurvenanpassung

An die aus den Patientenproben erhaltenen Meßwerte sollten Verlaufskurven mit einer vorher bestimmbaren Funktion angepaßt werden. Daher wurde das folgende Programm geschrieben, in welches eine beliebige Funktion f(x) mit einer beliebigen Anzahl zu variierender Parameter p eingeschrieben werden kann. Zu den eingegebenen Werten x_i der Wertepaare $x_i y_i$ werden dann mit dieser Funktion in einer Programmschleife die Werte $f(x_i)$ gebildet und die Summe der Fehlerquadrate $(y_i - f(x_i))^2 = \Sigma(\Delta y_i)^2$ errechnet. Dann werden die einzelnen Parameter in Schritten von p $\pm$ 0,5 p variiert und die jeweiligen Summen der quadratischen Abweichungen gebildet. Die Variation eines Parameters, die die geringste quadratische Abweichung ergibt, wird festgehalten und die Schleife von neuem begonnen. Wird nach Durchlaufen der Schleife die quadratische Abweichung nicht kleiner, so wird die Schrittgröße der Parametervariation auf $\pm$ 0,05, $\pm$ 0,005 usw. gesenkt. Vor jeder Verringerung der Variationsschrittgröße kann die iterative Anpassung abgebrochen werden. Das Programm schreitet fort zum Plotterteil, mit dem die errechnete Funktion graphisch dargestellt wird. Es lassen sich verschiedene Bildformate und Schriftgrößen und verschiedene Symbole zur Darstellung der Wertepaare wählen.

Programm für Kurvenanpassung

```
0: "file14:itera
 tive anpass.'d/
 t2'":dim X[50],
 Y[50]
1: dim D$[16];
 ent "Datum ",D$;
 prt D$;dim J$[4
 ]
2: "I":N+1→N;
 spc
3: ent X[N]
4: ent Y[N]
5: if fl#13;gto
 "III"
```

1: Eingabe Datum: 16 Zeichen

I

2: Eingabeschleife; Laufzahl (N)

3: Eingabe X(N)

4: Eingabe Y(N)

5: Ohne Eingabe: Sprung nach III

```
6: ;r  ;2.0;f15.
 ;wr  16,N,X[N]
 ;fmt ;17.6;wrt
 16,Y[N];gto "I"
7: "III":dsp
 "alle-  chtig
 ?  ja   nein ";
 ent "",J$;if
 flg13;jmp 0
8: if cap(J$)="J
 A";gto  "o"
9: if cap(J$)="N
 EIN";gto "fo"
1  "ja":N-1→N
    if not flg1;
 to "Pl"
1  "F":r1+r2*
     r3X!→Y
1     ret
      "00":dsp
      nction     ?
       [ 1 ]";stp
         "Anzahl
     Parameter
       ,P
16: "II":for
 I=1 to P;ent
 rI;fxd  ;wrt  rI
17: next I
18: spc
19: .5→Q
20: fl   ;prt
 "Q",Q;dim Z[-
 P:P]
21: for  =1 to
 N;     →  ;gsb
 "F
22:          ])  +
 Z[0]→    ;next
 
23: prt "dy↑2",
 r(Z[0]/(N-2))*
 100;spc
24: "D":1+Z→Z;
 Z[0]→D;fmt "dy=
  ",f11.7," Q=
 ",f6.4," N= ",
 f3.0
25: r(D/(N-2))*
 100→V;wrt 0,V,
 Q,Z
```

6: **Ausdruck: (N), X(N), Y(N)**

```
1        24.00000
          .00000

2        48.00000
         12.00000
```

7: **Kontrolle; bei falscher Eingabe Srung zur Korrektur**

11: **Beim ersten Durchlauf Sprung zur Plotterprogrammierung**

12. **Funktion, mit der angepaßt wird, nach Belieben zu programmieren.**

14: **Display: Hinweis, die Funktion eventuell zu ändern**

II

15: **Parameteranzahl der Funktion eingeben**

16: **Ausdruck der eingegebenen Parameter**

```
 6.01000
80.00000
-6.04000
```

19: **Variationsparameter Q; Schrittweite zu Beginn = 0,5 = Änderung ± 50 %, Ausdruck Q**

20: **Felddimensionierung entsprechend der eingegebenen Parameterzahl**

22: **Berechnung von $(f(x_i)-y_i)^2 = dy^2$**

23: **Ausdruck $100\sqrt{dy^2/(N-2)} = 100 \cdot s$**

```
Q        5.00e-01
dy↑2     1.85e 02
```

```
26: for I=1 to
 P;0→Z[I]→Z[-I];
 next I
27: for J=1 to
 P;rJ→r0
28: for I=1 to
 N;X[I]→X;r0*(1+
 Q)→rJ;gsb "F"
29: (Y-Y[I])↑2+
 Z[J]→Z[J];r0→
 (1-Q)→rJ;gsb
 "F"
30: (Y-Y[I])↑2+
 Z[-J]→Z[-J];
 next I
31: r0→rJ;next J
32: for J=1 to
 P;if Z[J]<Z[0];
 Z[J]→Z[0];J→E
33: if Z[-J]<Z[0
 ];Z[-J]→Z[0];-
 J→E
34: next J
35: if flg2;if
 Z[0]>=D;gto 40
36: if prnd(Z[0]
 ,-4)=prnd(D,-
 4);gto 40
37: if E>0;(1+
 Q)rE→rE
38: if E<0;-E→E;
 (1-Q)rE→rE
39: if Z[0]<D;
 gto "D"
40: 0→F;ent "auf
 hoeren ?",F;if
 F=0;Q/10→Q;gto
 "D"
41: "P":flt 2;
 prt "dy↑2",V,
 "Q",Q;spc ;prt
 "Parameter"
42: for I=1 to
 P;fxd 0;prt I
43: flt 8;prt
 rI;next I
44: spc ;fmt
 f7.0,". Naeher.
 ";wrt 16,Z
45: ent "min ",
 r(P+1),"max",
 r(P+2)
46: r(P+1)→X;
 pen;for I=1 to
 200;gsb "F"
```

D : Diskriminantenschleifen

25: Anzeige im Display von 100 s, Variationsparameter Q und Laufzahl Z = Anzahl der durchlaufenen Schleifen

26-40: Variation der Funktionsparameter in Schleifen mit Vergleich der Funktionswerte für r, r(1±Q); (= 50, 100, 150% bei Q=0,5; 95, 100, 105 % mit Q = 0,05)

35: Wird die Prüfsumme nicht kleiner, wird die Schrittweite auf 1/10 verringert

37,38: jeweils der Parameter mit der kleinsten $\sum(f(x_i)-y_i)^2$ wird beibehalten.

39: ist die Prüfsumme $\sum(f(x_i)-y_i)^2$ kleiner geworden, wird die Schleife wiederholt

40: Weitersprung oder Schleifenwiederholung mit verringerter Schrittweite (Eingabe 0/1)

41-44: Ausdruck der letzten Parameter und der Anzahl der durchlaufenen Schleifen

```
dy↑2      1.11e 02
Q         5.00e-02

Parameter
                 1
  3.81469727e-06
                 2
  7.37281281e 01
                 3
 -?.?7872672e-02

      73. Naeher.
```

```
47: plt X,Y;X+
 (r(P+2)-r(P+
 1))/200→X
48: next I;plt
 2,max(Y[*]),1;
 lbl D$;fxd 2
49:
50: rew;end
51: "fo":
52: dsp "welches
  Wertepaar fals
 ch ? Nr:?";ent
 "",X;if fle13;
 gto "III"
53: fmt "Y [",
 f2.0,"]";wrt 0,
 X;ent "",Y[X]
54: fmt "X [",
 f2.0,"]";wrt 0,
 X
55: ent "",X[X]
56: fmt f2.0,
 f8.5;wrt 16,X,
 Y[X];fmt f10.5;
 wrt 16,X[X];
 gto "fo"
57: "Pl";sfg 1
58: pclr;lbl ;
 wrt 705,"VS3"
59: ent "Bitte
 Fmt.eing. :1/2/
 3/4/5: ",A;jmp
 A
60: wrt 705,"IP1
 600,1450,10400,
 7500";jmp 6-A
61: wrt 705,"IP1
 600,1450,7000,
 10170";jmp 6-A
62: wrt 705,"IP1
 600,5900,7000,
 10170";jmp 6-A
63: wrt 705,"IP1
 600,1450,7000,
 5300";jmp 6-A
64: wrt 705,"IP7
 51,4106,7129,
 10578";jmp 6-A
65: ent "P1: X
 ",A
66: ent "P1 :Y",
 C
67: ent "P2 :
 X",B
68: ent "P2 :Y
 ",D
```

45: Eingabe des Anfangs- und Endwertes von X für die Zeichnung der Kurve Zeichnung der Kurve, Schrittweite 0,5 %

48: Einzeichnung des Datums auf dem Zeichenblatt

Korrektur bei falscher Dateneingabe:

52: Eingabe des wievielten Datenpaares

53: Eingabe des Y-Wertes
des X-Wertes

57-112: Plotterprogramm:

59-65: Format:
1: Din A 4 hoch
2: Din A 4 quer
3: 1/1 Din A 4 obere Hälfte
4: 1/2 Din A 4 untere Hälfte
5: 16 x 16 cm im oberen Abschnitt

Papier einlegen: jeweils in der unteren linken Ecke der Plotterfläche, außer bei 2: im Hochformat

65-68: Eingabe der x-y-Koordinaten der Zeichenfläche
P1: linkes unteres Eck
P2: rechtes oberes Eck

69: Einteilung des Achsenkreuzes:

70: Achsenteilung

76: Markierung der Einheiten

```
69: scl A,B,C,D
70: ent "Schnitt
 punkt auf y-
 Achse ",E
71: ent "Schnitt
 punkt  auf x-
 Achse ",K
72: ent "linkes
 Ende x-Achse",G
73: ent "unteres
  Ende y-Achs
 M
74: ent "rechtes
  Ende x-Achse
 ",H
75: ent "oberes
 Ende y-Achse ",
 O
76: ent "Mark.ab
 stand auf x-
 Achse  ;F
77: ent "Mark.ab
 stand auf y-
 Achse ",L
78: ent "Beschr.
  x-Achse  alle
 ? Mark.",J
79: ent "Beschr.
  y-Achse  alle
 ? Mark.",P
80: dsp "Achsenk
 reuz ? ; Stift?
 ";stp
81: "Achsenkreuz
 ":fxd 3;ent
 "csiz",R;csiz
 R,2,1,0
82: wrt 705,"TL2'
 ,0";dsp "fmt-
 xaxe ?";stp
83: xax E,F,G,H,
 J;dsp "fmt-yaxe
 ?";stp
84: yax K,L,M,O,
 P
85: "Symbol":
86: ent "Symbolg
 roesse",R;csiz
 R
87: ent "Symbol"
 ,Q;jmp Q+1
88: jmp 10
89: wrt 705,'sm+
 ";jmp 9
90: wrt 705,"sm*
 ";jmp 8
91: wrt 705,"sm0
 ";jmp 7
```

78: Beschriftung der Markierungen

80: Schreibstift von Hand einsetzen

81: Schriftgröße eingeben (z.B. : 3)

82: Markierung nur nach einer Seite, evtl. zu ändern in "TL 1,1" Format der Beschriftung von Hand eingeben (z.B. : fxd o (execute))

83: Dasselbe für y-Achse

85,87: Für Zeichnung der Punkte Symbol wählen (1 ... 9; z.B.: 1 = symb.+)

86: Symbolgröße (für 1 z.B. = 8)

100-102: Zeichnen der Punkte

105-111: Einzeichnen von senkr. und waagr. Pfeilen; Schreiber von Hand positionieren.

```
92: wrt 705,"sm8
 ";jmp 6
93: wrt 705,"sm#
 ";jmp 5
94: wrt 705,"sm$
 ";jmp 4
95: wrt 705 "smO
 ";jmp 3
96: wrt 705  smS
 ";jmp 2
97: wrt 705,"smX
 ";jmp 1
98: dsp "Plot
 II ; pen?";stp
99: "Plot II":
100: for I=1 to
 N
101: plt X[I],
 Y[I],1
102: next I
103: wrt 705,
 "sm";csiz
104: gto "00"
105: "Pfeil ↑
 :":
106: ent "Pfeil
 ↑ ,pos.",S
107: if S=1;lbl
 "↑"
108: dsp "Pfeil
 → :";stp
109: "Pfeil →":
110: ent "Pfeil
 → pos.",S
111: if S=1;lbl
 "→"
112: end
*4760
```

3. Reagenzien

Salpetersäure, min 65 %, p.a.	Merck Nr. 456
Schwefelsäure 95-97 %, p.a.	731
Salzsäure, min 32 %, p.a.	319
Perchlorsäure, etwa 70 %, p.a.	519
di-Arsentrioxid, p.a.	119
Natriumhydroxid, p.a.	6598
Ammonium-Cer(IV)-sulfat, p.a.	2273
Natriumchlorid, p.a.	6404
Natriumperchlorat, p.a.	6564
Ethanol, p.a.	972
Lewatit MP 5080, p.a.	5256
Oxalsäure, p.a.	495
1-Propanol, p.a.	997
1-Butanol, p.a.	1990
Lobar-Fertigsäule Lichroprep RP-8	11447
Amberlite CG 400 II, a.g.	Serva-Nr. 40021
Dowex 1X2, a.g.	41031
Dowex 1X8, a.g.	40021

Cer(IV)-Lösung:

Stammlösung:

10 g Cer-Ammoniumsulfat werden unter Rühren in 200 ml Salpetersäure (65 %) gelöst.

Gebrauchslösung:

50 ml Stammlösungwerden mit aqua dest. auf 500 ml aufgefüllt.

Arsen(III)-Lösung:

In einen 4l Erlenmeier-Kolben werden 10 g Natriumhydroxid und 10 g Di-arsentrioxid eingewogen und unter Rühren in 1l aqua dest. gelöst. Dann werden weitere 2 l aqua dest. zugegeben. 300 ml Salzsäure (32 %) werden mit aqua dest. auf 1l aufgefüllt und zugegeben.

Meine akademischen Lehrer waren:

E. Bayer, M. Baumann, W. Braun, G. Gauglitz, G. Häfelinger, H. Hagenmaier, R. Hamm, M. Hanack, V. Hoffmann, S. Kemmler-Sack, H. Krüger, D. Krug, U. Kunze, E. Lindner, H. Mauser, E. Müller, H. Oberhammer, D. Oelkrug, H. Pauschmann, G. Pausewang, A. Rieker, W. Rüdorff, W. Rundel, W. Schweizer, F.F. Seelig, H. Stegmann, J. Strähle, E. Stumpp, H. Suhr, W. Zeil.

LEBENSLAUF

Am 22.2.1950 wurde ich, Karl-Wolfgang Pilz-Mittenburg, als Sohn des Dirigenten Hugo Pilz-Mittenburg und seiner Ehefrau Olga, geb. Enter, in Duisburg geboren. Nach der Grundschule besuchte ich von 1960 bis zum Abitur 1968 das Landfermann Gymnasium in Duisburg. Von 1968 an studierte ich an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen Chemie. Im Oktober 1979 erhielt ich mit einer Arbeit über "C-13-NMR-Spektroskopie an Chlorpropinen", die ich im Instutut für Physikalische und Theoretische Chemie der Universität Tübingen unter der Leitung von Prof. Dr. W. Zeil anfertigte, das Diplom.

Vom Juli 1980 bis Dezember 1983 fertigte ich die vorliegende Arbeit "Nachweis und Trennung von Iodid und iodhaltigen organischen Verbindungen in biologischen Flüssigkeiten" in der Isotopenabteilung der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen unter der Leitung von Prof. Dr. E. Kallee und der fachlichen Aufsicht von Prof. Dr. H. Hagenmaier an.